



## **DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

### **TESIS DOCTORAL**

FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN PACIENTES  
ANCIANOS HOSPITALIZADOS EN MEDICINA INTERNA:  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO,  
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y AL AÑO DE SEGUIMIENTO.

Memoria para optar al grado de doctor por

**Alejandra Gullón Ojesto**

Directora de tesis

**Carmen Suárez Fernández**

Madrid, Marzo 2019

**DIRECTORA DE TESIS:**

- CARMEN SUÁREZ FERNÁNDEZ  
Doctora en Medicina y Cirugía  
Profesora Titular  
Vicedecana de Docencia Clínica  
Universidad Autónoma de Madrid

**DOCTORANDO:**

- ALEJANDRA GULLÓN OJESTO  
Licenciada en Medicina

*Para Papá, por darme el empujón y ser mi ejemplo  
y por supuesto a Diego, por tanto.*

## AGRADECIMIENTOS

A todos los investigadores que participaron en el registro, por haber hecho posible este proyecto.

A los laboratorios Bayer por la financiación para el desarrollo y mantenimiento de la web del registro.

A Almudena Sánchez y Angélica Martín de *S&H Medical Science* por el soporte logístico del estudio, su disponibilidad absoluta y ayuda indispensable.

A Manuel Gómez, Cecilia Pérez Fernández y Catie Gordon por la ayuda con la revisión del estilo en inglés en los manuscritos enviados a revistas internacionales.

A los coordinadores y compañeros de los grupos de Riesgo Vascular y Fibrilación Auricular e Insuficiencia Cardíaca de la SEMI por la colaboración, el apoyo y la confianza en este proyecto. En particular, a José María Mostaza y a José María Cepeda por confiar en mí y darme la oportunidad de adentrarme en el apasionante mundo de la investigación clínica en enfermedades cardiovasculares.

A Francesc Formiga por haberme transmitido su pasión por la medicina y la investigación. Por su complicidad, dedicación y colaboración en todas las aventuras en las que nos hemos embarcado en estos 4 años. Y por supuesto, por ser el más rápido en contestar a todos mis mails infinitos.

Al resto de compañeros del grupo de trabajo del registro NONAVASC: Jesús Díez Manglano, Antonio Pose, Ignacio Novo y Jesús Castiella, por el trabajo en equipo y ser una fuente directa de aprendizaje.

Quiero agradecer de modo especial a Carmen Suárez por haberme dado la oportunidad de realizar esta tesis doctoral. Por ser mi maestra desde la facultad y por todos los valores que he aprendido de ella en estos años. Por haber sido mi estímulo, ayudándome a salir de mi zona de confort y por ser una excelente consejera.

A mis compañeros y excompañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital de La Princesa que me han servido de escuela, tanto de medicina como de la vida. A mis co-R

por ser unos grandes compañeros de viaje. A Jose por su ayuda brillante en mis contestaciones a los revisores y su asistencia metodológica; y a Mar por ser mi compañera de batallas en este mundo de la FA en el anciano.

Finalmente, a mi familia por soportarme, ser mi apoyo incondicional, por emocionarse con mis victorias y ser mi refugio en mis derrotas. A mis hermanas por ser mis mayores seguidoras a pesar de no entender un párrafo de mis artículos y a Diego por su paciencia, cariño y apoyo. Por todas esas horas dedicadas a esta tesis que eran suyas.

## **DEDICATORIA**

Esta tesis está dedicada a mi padre, Alonso Gullón, por ser mi mejor referente y porque si no hubiese sido por su insistencia y amor por la docencia, yo nunca me hubiera embarcado en esta aventura. ¡GRACIAS!

## ÍNDICE

	Página
<b>ABREVIATURAS</b>	11
<b>RESUMEN</b>	13
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	19
1.1 Fibrilación Auricular en el anciano: definición y complicaciones secundarias	21
1.2 Beneficio de la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular en pacientes ancianos	21
1.3 Antiagregación como estrategia antitrombótica en ancianos con FANV	22
1.4 Impacto de la funcionalidad en la prescripción de fármacos anticoagulantes y en el pronóstico de los pacientes ancianos con FANV	23
1.5 Fragilidad: definición y relación con las enfermedades cardiovasculares	24
1.6 Justificación	25
<b>2. HIPÓTESIS</b>	27
<b>3. OBJETIVOS</b>	29
3.1 Objetivos primarios	29
3.2 Objetivos secundarios	30
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	31
4.1 Diseño y entorno organizativo del estudio	33
4.2 Criterios de inclusión	35
4.3 Criterios de exclusión	36
4.4 Recogida de datos	36
4.5 Variables y medidas	37
4.6 Análisis estadístico	45
<b>5. RESULTADOS</b>	49
5.1 Características generales de la muestra	51
5.2 Descripción de los motivos de ingreso hospitalario	52
5.3 Evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico	52
5.4 Características sociales y funcionales	53
5.5 Tratamiento habitual al ingreso	55
5.6 Análisis de los factores relacionados con las distintas estrategias de tratamiento antitrombótico al ingreso	56
5.7 Análisis de la mortalidad intrahospitalaria	59
5.8 Variables de salud relacionadas con la mortalidad intrahospitalaria	61

5.9 Análisis de la fragilidad en pacientes ancianos hospitalizados con FANV	63
5.10 Análisis de los factores relacionados con la prescripción de anticoagulantes al alta hospitalaria	69
5.11 Evolución tras un año de seguimiento	71
<b>6. DISCUSIÓN</b>	77
6.1 Características generales de la cohorte del registro NONAVASC	79
6.2 Evaluación de las estrategias antitrombóticas al ingreso	80
6.3 Análisis de la mortalidad intrahospitalaria	82
6.4 Evaluación de las estrategias antitrombóticas al alta	85
6.5 Evaluación de la fragilidad en pacientes ancianos hospitalizados con FANV y de su impacto en la prescripción de anticoagulantes y en la evolución clínica	87
6.6 Limitaciones	89
6.7 Reflexiones finales	90
<b>7. CONCLUSIONES</b>	93
<b>8. REFERENCIAS</b>	97
<b>9. ANEXOS</b>	105
Anexo 1. Aprobación del CEIC Hospital La Princesa	107
Anexo 2. Hoja de información para pacientes y consentimiento informado	113
Anexo 3. Publicaciones originales	121
Anexo 4. Comunicaciones a congresos	163
Anexo 5. Otras publicaciones de la línea de investigación	165
Anexo 6. Listado de investigadores colaboradores del registro NONAVASC	187

## **ABREVIATURAS**

AAG: antiagregación  
ABVD: actividades básicas de la vida diaria  
ACO: anticoagulación oral  
ACOD: anticoagulantes de acción directa  
AIT: accidente isquémico transitorio  
AVK: anticoagulantes anti-vitamina K  
BCN: beneficio clínico neto  
DE: desviación estándar  
DL: dislipemia  
DM: diabetes mellitus  
ERC: enfermedad renal crónica  
ETEV: enfermedad tromboembólica venosa  
FA: fibrilación auricular  
FANV: fibrilación auricular no valvular  
FRA: fracaso renal agudo  
HBPM: heparinas de bajo peso molecular  
HIC: hemorragia intracraneal  
HTA: hipertensión arterial  
IB: índice de Barthel  
IC: insuficiencia cardíaca  
IM: infarto de miocardio  
IMC: índice de masa corporal  
MI: medicina interna  
OR: odds ratio  
RIQ: rango intercuartílico  
TRT: tiempo en rango terapéutico



# RESUMEN

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La prevalencia de la fibrilación auricular no valvular (FANV) aumenta con la edad y se asocia con alta morbilidad y mortalidad. Los pacientes ancianos con FANV presentan un elevado riesgo trombótico y hemorrágico, lo que dificulta su manejo. La fragilidad y situación funcional son factores pronósticos importantes para los sujetos mayores con enfermedades cardiovasculares, pero su impacto en la elección del tratamiento antitrombótico y en el pronóstico de los pacientes con FANV que son hospitalizados aún no ha sido aclarado.

**OBJETIVO PRINCIPAL:** Conocer las características de los pacientes ancianos con FANV hospitalizados en servicios de Medicina Interna e identificar los factores clínico-funcionales que condicionan la prescripción de las distintas estrategias antitrombóticas y la evolución clínica de los mismos durante el ingreso y tras el alta hospitalaria.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** El registro NONAVASC es un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico realizado en pacientes mayores de 75 años con FANV, hospitalizados por cualquier causa en servicios de Medicina Interna (MI) nacionales entre los meses de octubre de 2014 y mayo de 2015. La recogida de datos se realizó en una base de datos anonimizada online, elaborada a tal efecto, en la que se incluyeron parámetros sociodemográficos, clínicos, analíticos, terapéuticos y evolutivos.

**RESULTADOS:** se evaluaron 804 pacientes con una edad media de 85 años (rango 75-101), el 53,9% fueron mujeres. La prevalencia de factores de riesgo y enfermedades vasculares fue elevada: hipertensión (87,6%), insuficiencia cardíaca (65,4%), cardiopatía isquémica (24,4%), patología cerebrovascular (22,4%) e insuficiencia renal (45%). Entre los pacientes con diagnóstico previo al ingreso de FANV el 86,2% recibía tratamiento antitrombótico: sólo anticoagulantes (59,7%), sólo antiagregantes (17,8%) y doble terapia (8,7%). Los factores asociados con la utilización del mismo fueron el antecedente de síndrome coronario agudo y la FANV de más de un año de evolución. Se asociaron con el uso de antiagregación la edad avanzada, la FANV de menos de un año de evolución, las puntuaciones superiores de HAS-BLED y el deterioro cognitivo severo. La FA permanente favorecía la prescripción de anticoagulantes.

Durante la hospitalización el 10,1% (n=81) de los pacientes fallecieron. Los sujetos fallecidos tenían mayor edad, con mayor frecuencia estaban institucionalizados, presentaban un peor estatus funcional basal con mayor deterioro cognitivo al ingreso, fragilidad y sarcopenia. Los determinantes más relevantes de la mortalidad intrahospitalaria fueron la situación funcional basal (Índice de Barthel) (OR para dependencia grave 4,73, IC 95% 2,32-9,63), y el ictus (OR 3,55, IC 95% 1,41-8,90) y el fracaso renal agudo (OR 1,93, IC 95% 1,12-3,32), como motivos de ingreso.

En el sub-análisis de la fragilidad se seleccionaron un total de 615 pacientes de la muestral inicial. Mediante el cuestionario FRAIL se identificaron como frágiles el 48,3% de los participantes. La fragilidad se asoció con puntuaciones superiores en las escalas de CHA2DS2-VASc y HAS-BLED, mayor comorbilidad cardiovascular y peor estatus funcional y cognitivo. La mortalidad intrahospitalaria fue de un 9,4% (12.5% frágiles, 6.6% no frágiles,  $p=0.01$ ). De los pacientes dados de alta, el 69.8% recibieron anticoagulantes, el 13% sólo antiagregantes y el 16,9% se fue de alta sin tratamiento antitrombótico, sin evidenciarse diferencias en la elección de las distintas estrategias terapéuticas en relación a la fragilidad. La fragilidad no fue un predictor de prescripción de anticoagulantes al alta (OR 0,93, IC 95% 0,55-1,57), mientras que la dependencia funcional sí demostró una influencia significativa (OR para dependencia grave 0,44, IC 95% 0,23-0,82). Tras un año de seguimiento, los pacientes frágiles tuvieron una mayor mortalidad (HR 1,99, IC 95% 1,43-2,76). Sin embargo, la incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, entre los anticoagulados, fue similar a la encontrada en los no frágiles.

**CONCLUSIONES:** Los pacientes mayores de 75 años con FANV hospitalizados en MI tienen numerosas comorbilidades. El porcentaje de anticoagulados es bajo y al ingreso un 18% recibe solo antiagregación, influyendo en su selección la edad, el tiempo de evolución de la FA y la gravedad del deterioro cognitivo. La mortalidad intrahospitalaria es elevada, siendo la situación funcional basal el determinante más importante para la misma en esta población. La fragilidad se asoció con un peor estatus de salud global; sin embargo, no tuvo un impacto significativo en la prescripción de antitrombóticos al alta ni fue un predictor de complicaciones relacionadas con la FA, a pesar de que los pacientes frágiles sufrieron una mayor mortalidad intrahospitalaria y tras un año de seguimiento.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The prevalence of non-valvular atrial fibrillation (NVAF) increases with age and is associated with high morbidity and mortality. Elderly patients with NVAF present a high thrombotic and haemorrhagic risk, which complicates their clinical management. Frailty and functional status are important prognostic factors for elderly subjects with cardiovascular diseases, but its impact on the selection of antithrombotic treatment and on the prognosis of patients with NVAF who are hospitalized has not yet been clarified.

**MAIN OBJECTIVE:** To describe the characteristics of elderly patients hospitalized with NVAF in Internal Medicine wards and to identify the clinical and functional factors which determine the prescription of the different antithrombotic strategies and the clinical outcomes during admission and after the hospital discharge.

**MATERIALS AND METHODS:** The NONAVASC registry is an observational, prospective, multicentre study conducted in patients with NVAF over the age of 75, who were admitted for any reason to Internal Medicine departments in Spain between the months of October 2014 and May 2015. The data collection was performed in an online anonymized database, developed for this purpose, which included sociodemographic, clinical, analytical, therapeutic and evolutionary parameters.

**RESULTS:** We evaluated 804 patients with a mean age of 85 years (range 75-101), 53.9% were females. The prevalence of risk factors and vascular diseases was high: hypertension (87.6%), heart failure (65.4%), ischemic heart disease (24.4%), cerebrovascular disease (22.4%) and renal failure (45%). Among patients diagnosed prior to admission of FANV, 86.2% received antithrombotic treatments: only anticoagulants (59.7%), antiplatelet agents only (17.8%) and double therapy (8.7%). The factors associated with the use of any antithrombotics were the history of acute coronary syndrome and AF duration for more than one year. Older age, AF duration of less than one year, higher HAS-BLED scores and severe cognitive impairment were associated with the use of antiplatelet drugs. The permanent AF favoured the prescription of anticoagulants.

During the hospitalization, 10.1% (n = 81) of the patients died. The deceased subjects were older, more frequently institutionalized, had a worse baseline functional status with greater cognitive impairment at admission, frailty and sarcopenia. The strongest determinants of in-hospital mortality were the baseline functional status (Barthel Index) (OR for severe dependency 4.73, 95% CI 2.32-9.63), and admissions for stroke (OR 3.55, 95% CI 1.41-8.90) and acute renal failure (OR 1.93, 95% CI 1.12-3.32).

In the fragility sub-analysis, a total of 615 patients were selected from the initial sample. Using the FRAIL Questionnaire, 48.3% of the participants were identified as frail. Frailty was associated with higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores, more cardiovascular comorbidities and poorer functional and cognitive status. In-hospital mortality was 9.4% (12.5% frail, 6.6% non-frail, p = 0.01). Among the participants discharged, 69.8% received anticoagulants, 13% anti-platelets only and 16.9% no-antithrombotics, with no differences by frailty status. Frailty was not a predictor of anticoagulant prescription at discharge (OR 0.93, 95% CI 0.55-1.57), while functional dependence remained significantly associated (OR for severe dependence 0.44, CI 95% 0.23-0.82). After one year of follow-up, frail patients had a higher mortality risk (HR 1.99, 95% CI 1.43-2.76). However, among patients taking anticoagulants, the incidence of thrombotic and haemorrhagic complications was similar between frailty groups.

**CONCLUSIONS:** Hospitalized patients older than 75 years with NVAf have numerous comorbidities. The percentage of anticoagulated subjects is small and on admission 18% receives only anti-platelets therapy, influencing in its selection the subject's age, the duration of the AF and the severity of the cognitive impairment. The overall in-hospital mortality is high. Among all factors evaluated in the global geriatric assessment the baseline functional status was the strongest predictor for in-hospital mortality on this population. Frailty was associated with worse global health status. It has no impact on the antithrombotic prescription at discharge, nor is a predictor of AF complications, even though frail subjects have a higher mortality during hospitalisation and after 1- year follow-up.

# INTRODUCCIÓN

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Fibrilación Auricular en el anciano: definición y complicaciones secundarias**

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la población general y su prevalencia se incrementa con la edad, llegando a alcanzar un 18% en los españoles mayores de 80 años(1) y un 31% en el caso de los pacientes hospitalizados en Medicina Interna y Geriatría(2).

El desarrollo demográfico y los avances médicos en los países desarrollados han favorecido el aumento de la supervivencia poblacional. Se prevé que en el año 2050 habrá más de 70 millones de nonagenarios en el mundo, por lo que la prevalencia de la FA continuará aumentando(3).

Se considera FA no valvular (FANV) aquella que aparece en ausencia de estenosis mitral reumática moderada-grave o prótesis valvular(4). La presencia de FANV aumenta el riesgo de sufrir fenómenos embólicos, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo y se asocia a mayor mortalidad(5, 6). En particular, el riesgo de ictus isquémico se incrementa entre 3 y 5 veces y en pacientes mayores de 80 años es causa directa del 23,5 % de los mismos(7, 8) .

Los ictus secundarios a FA en los ancianos producen una gran discapacidad y mortalidad, haciendo imprescindible una estrategia preventiva adecuada(9). Esta estrategia continúa siendo un tema de debate dado que los sujetos de edad avanzada se encuentran infrarrepresentados en los ensayos clínicos y las recomendaciones dirigidas en las guías de práctica clínica son escasas(10, 11).

### **1.2 Beneficio de la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular en pacientes ancianos**

Los fármacos anticoagulantes se han demostrado altamente efectivos para la prevención del ictus cardioembólico tanto en población general como en sujetos de edad avanzada(12).

El estudio BAFTA fue el primer gran ensayo clínico randomizado que demostró mayor eficacia antitrombótica de los anticoagulantes anti-vitamina K (AVK) frente aspirina en mayores de 75 años. Los pacientes en el grupo de warfarina experimentaron una reducción del 52% de variable principal (ictus fatal o incapacitante, hemorragia intracraneal y embolismo arterial) (NNT 50), con un riesgo similar de hemorragia mayor(9).

El estudio ATRIA fue, a su vez, el primero en introducir el concepto de beneficio clínico neto (BCN), definido como la tasa anual de ictus isquémico y embolismo arterial evitado menos las hemorragias intracraneales (HIC) secundarias, multiplicadas por 1,5, debido al gran impacto clínico de las mismas. El BCN de la warfarina fue de 0,68 eventos adversos evitados por cada 100-personas/año. Siendo los pacientes con historia previa de ictus y los mayores de 85 años los más beneficiados(13). Además, estudios posteriores, demostraron que el BCN de la warfarina se mantenía a cualquier nivel de riesgo hemorrágico(14).

A pesar del elevado riesgo trombótico que presentan los sujetos de edad avanzada el uso de la anticoagulación es muy limitado, especialmente en los muy ancianos, quienes paradójicamente podrían obtener un mayor beneficio (13).

Las frecuentes comorbilidades, la dependencia funcional, cognitiva y la polifarmacia, han sido identificadas como limitaciones para el uso en la vida real de anticoagulantes en esta población (15-17), sin que ninguna de ellas constituya una contraindicación formal para su uso.

### **1.3 Antiagregación (AAG) como estrategia antitrombótica en ancianos con FANV**

La aspirina fue considerada durante los años 90 una estrategia antitrombótica aceptable en pacientes con FANV dado su beneficio en la reducción del ictus isquémico cardioembólico en comparación con placebo. En estudio clásico del *“Stroke prevention in Atrial Fibrillation investigation group”* de 1993 demostró que los pacientes de <75



años de edad que recibieron aspirina tuvieron un 62% de reducción de riesgo de tromboembolismo (IC95% 27-81,  $p=0,002$ ) en comparación con el grupo placebo, con reducciones de riesgo no significativas en personas > 75 años(18). Estudios posteriores demostraron que en comparación con warfarina su eficacia resultaba sustancialmente menor(19) y que su beneficio relativo disminuía con la edad(9).

Años después, el estudio AVERROES comparó la eficacia de la aspirina frente a apixabán (anticoagulante de acción directa con efecto anti factor Xa) en pacientes con riesgo elevado de ictus que no fuesen candidatos a AVK. Apixabán redujo en un 55% el riesgo de ictus y embolismo sistémico en comparación con aspirina, con similar riesgo de hemorragia mayor(20).

De forma consecuente, las guías de práctica clínica actualmente no recomiendan el uso de fármacos antiagregantes como alternativa a la ACO en ancianos(4).

A pesar de esta evidencia, el uso exclusivamente de antiagregantes como tratamiento antitrombótico en sujetos de edad avanzada sigue siendo muy frecuente, alcanzando un 24% en pacientes ancianos con FA hospitalizados en servicios de Medicina Interna y Geriátrica(2) y un 19,3% en Atención Primaria(21), probablemente debido a una percepción errónea por parte de los médicos de un menor riesgo hemorrágico asociado(22).

#### **1.4 Impacto de la funcionalidad en la prescripción de fármacos anticoagulantes y en el pronóstico de los pacientes ancianos con FANV**

El estatus funcional de diferentes personas con la misma edad cronológica puede ser diametralmente distinto.

La introducción de la valoración geriátrica integral en la práctica clínica habitual de los médicos que atienden pacientes añosos ha sido uno de los avances más relevantes de las últimas décadas, permitiendo la adecuación de las estrategias diagnósticas y terapéuticas a cada paciente, independientemente de su edad biológica.

La valoración geriátrica integral implica la exploración de múltiples aspectos, incluyendo el grado de deterioro cognitivo, dependencia funcional, sarcopenia, situación nutricional, así como el grado de fragilidad.

Los pacientes ancianos con peor situación funcional suelen ser desestimados a la hora de practicar técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas, lo que les asocia a un peor pronóstico y una mayor mortalidad(23, 24).

Así mismo, la FA ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por patologías concretas como ictus(25), cardiopatía isquémica(26) o insuficiencia cardíaca(27).

La evidencia respecto a la influencia de la funcionalidad y de esta arritmia sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por cualquier causa es más limitada (28, 29).

En cuanto al impacto de la funcionalidad en la prescripción de fármacos anticoagulantes, múltiples estudios han identificado una relación entre un peor “estatus de salud”, los síndromes geriátricos y una menor prescripción de ACO(15, 16).

Sin embargo, no existe información concluyente sobre cuál de los múltiples aspectos que intervienen en el estatus funcional de un sujeto anciano con FANV es el factor predictor más relevante, tanto para la prescripción de ACO como para su pronóstico. La identificación de este aspecto podría ayudar a detectar de forma precoz a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones.

### **1.5 Fragilidad: definición y relación con las enfermedades cardiovasculares**

La fragilidad se define formalmente como un síndrome biológico consistente en disminución de la reserva y de la resistencia a estresores, resultante de la acumulación de déficits de múltiples sistemas fisiológicos, que acaba causando vulnerabilidad(30). Se trata de un concepto relativamente novedoso, que ha ido ganando relevancia progresivamente en la esfera de atención de pacientes geriátricos.

Se considera que la fragilidad antecede a la discapacidad, estando muy unida al envejecimiento. Se origina así una pérdida de reserva funcional que hace al anciano vulnerable a múltiples estresores(31).

La fragilidad ha sido identificada como uno de los marcadores pronósticos más relevantes en la población de edad avanzada y su existencia se ha asociado a una mayor incidencia de caídas, fracturas, discapacidad, hospitalización, institucionalización y mortalidad(32).

La relación entre la fragilidad y las enfermedades cardiovasculares ha sido identificada y confirmada en múltiples estudios(33). En particular, la fragilidad se ha asociado a un peor pronóstico en ancianos con insuficiencia cardiaca (IC)(34), infarto de miocardio (IM) (35) y FA(36).

La influencia de la fragilidad en la prescripción de anticoagulantes en pacientes con FANV es un tema de debate actualmente, con resultados controvertidos. Varios estudios han asociado la fragilidad con una menor prescripción ACO, a pesar de que los pacientes frágiles presentan mayor riesgo trombótico y de mortalidad (37-39). Sin embargo, en otros trabajos no han confirmado diferencias en los distintos patrones de prescripción(40-42).

Dada su potencial reversibilidad, con las unas intervenciones terapéuticas adecuadas, la detección precoz de la fragilidad es de gran importancia para poder mejorar el pronóstico de los pacientes con patologías cardíacas.

## **1.6 Justificación**

La habitual exclusión de los pacientes muy ancianos con FANV de los ensayos clínicos, particularmente de aquellos con mala funcionalidad, a pesar de ser el colectivo con una mayor prevalencia de esta patología y con mayor dificultad de manejo por su elevado riesgo trombótico/hemorrágico, hace necesario que el clínico genere información sobre las características de estos pacientes, su manejo terapéutico, así como de su evolución.

En los últimos años se han publicado diferentes registros nacionales que estiman la prevalencia de FANV y describen la estrategia terapéutica antitrombótica utilizada en pacientes atendidos fundamentalmente en Atención Primaria y en Cardiología(21, 43, 44). Sin embargo, la información referente al manejo de esta patología en pacientes de edad avanzada en nuestro país, y en el resto del mundo, es escasa.

Ninguno de los estudios previamente referenciados se enfocaron en pacientes muy ancianos, con pluripatología, ni realizaron una evaluación simultánea de la fragilidad junto con el resto de componentes de la valoración geriátrica integral (funcionalidad, situación cognitiva y comorbilidades) con la intención de aclarar cuál o cuáles de estas condiciones son más relevantes para la prescripción de los fármacos anticoagulantes y por tanto, para el pronóstico de estos sujetos.

Por este motivo se llevó a cabo el registro NONAVASC®, cuyo objetivo principal fue conocer las características de los pacientes ancianos con FANV ingresados en servicios de Medicina Interna (MI) e identificar los factores clínico-funcionales que condicionan la prescripción de las distintas estrategias antitrombóticas y la evolución clínica de estos pacientes durante el ingreso y tras el alta hospitalaria.

La presente tesis doctoral, es la recopilación de las distintas publicaciones generadas como contestación a las diferentes preguntas planteadas.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2. HIPÓTESIS**

La prevalencia de comorbilidades entre los pacientes con FANV hospitalizados en Medicina Interna en España es muy alta, así como su riesgo trombótico y hemorrágico, lo que dificulta su manejo. El porcentaje de pacientes anticoagulados al alta hospitalaria es bajo. El condicionante principal para la prescripción de anticoagulantes como estrategia antitrombótica es la situación funcional del paciente y en particular su grado de fragilidad.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

#### **3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES**

- Describir las características de los pacientes ancianos con FANV hospitalizados por cualquier causa en servicios de Medicina Interna en España.
- Describir las características de los pacientes ancianos frágiles con FANV en comparación con los no-frágiles.
- Determinar la mortalidad intrahospitalaria global de los pacientes ancianos con FANV hospitalizados por cualquier causa en servicios de Medicina Interna en España.
- Describir los patrones de prescripción al ingreso y al alta hospitalaria de las distintas estrategias antitrombóticas.
- Evaluar los factores clínicos y funcionales que condicionan la elección del tratamiento antitrombótico al alta hospitalaria.

### **3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Identificar los factores clínicos, funcionales o comorbilidades, presentes al ingreso, asociados a una mayor mortalidad intrahospitalaria.
- Evaluar la influencia de la fragilidad en la prescripción de fármacos anticoagulantes al alta hospitalaria.
- Evaluar la influencia de la fragilidad en el seguimiento a 1 año de los pacientes, incluyendo mortalidad por cualquier causa y complicaciones trombóticas y hemorrágicas.

# **MATERIALES Y MÉTODOS**



## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1 Diseño y entorno organizativo del estudio

El registro NONAVASC® surgió como iniciativa del grupo de trabajo de Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y se realizó bajo el auspicio de la Fundación Española de Medicina Interna.

Los coordinadores del proyecto fueron el Dr. José María Mostaza Prieto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos III (Madrid) y la Dra. Carmen Suárez Fernández del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid).

El proyecto consiste en un estudio observacional prospectivo, multicéntrico realizado en servicios de MI de 65 centros hospitalarios de todas las provincias españolas (excepto Ceuta y Melilla). En el registro participaron un total de 76 médicos investigadores a los que se les solicitó la inclusión de forma consecutiva de al menos 10 pacientes en el registro. La inclusión de los pacientes se llevó a cabo entre los meses de octubre de 2014 y mayo de 2015.

Centro	Ciudad (Provincia)
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña	A Coruña
Hospital Universitario de la Ribera	Alzira (Valencia)
Hospital Alto Guadalquivir	Andujar (Jaén)
Hospital Universitario del Sureste	Arganda del Rey (Madrid)
Hospital Universitario de Cruces	Barakaldo (Vizcaya)
Hospital del Mar	Barcelona
Hospital Sant Pau	Barcelona
Hospital Universitari Vall d'Hebrón	Barcelona
Hospital Universitari Clínic Barcelona	Barcelona
Hospital Universitario de Burgos	Burgos
Hospital San Pedro de Alcántara	Cáceres
Hospital Universitario Puerta del Mar	Cádiz
Fundación Hospital Calahorra	Calahorra (La Rioja)
Hospital General Universitario de Ciudad Real	Ciudad Real
Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
Hospital Virgen de la Luz	Cuenca
Hospital General Universitario de Elche	Elche (Alicante)

Hospital Universitario Virgen de las Nieves	Granada
Hospital Universitario San Cecilio	Granada
Hospital Infanta Elena	Huelva
Hospital General San Jorge	Huesca
Hospital Universitari de Bellvitge	L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Hospital Valle del Nalón	Langreo (Asturias)
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín	Las Palmas de Gran Canaria
Hospital de León	León
Hospital Universitario Lucus Augusti	Lugo
Hospital Universitario de La Princesa	Madrid
Hospital Universitario Clínico San Carlos	Madrid
Hospital Universitario La Paz	Madrid
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Madrid
Hospital Carlos III	Madrid
Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Madrid
Hospital Universitario Puerta de Hierro	Majadahonda (Madrid)
Hospital Regional Universitario de Málaga	Málaga
Hospital Costa del Sol	Marbella (Málaga)
Hospital de Mendaro	Mendaro (Guipúzcoa)
Hospital Comarcal Mora d'Ebre	Móra d'Ebre (Tarragona)
Hospital General Universitario Reina Sofía	Murcia
Hospital Barco de Valdeorras	O Barco de Valdeorras (Orense)
Hospital Vega Baja	Orihuela (Alicante)
Hospital La Merced (AGS Osuna)	Osuna (Sevilla)
Hospital Universitario Central de Asturias	Oviedo (Asturias)
Hospital Río Carrión	Palencia
Hospital Son Llátzer	Palma de Mallorca
Hospital Virgen del Camino	Pamplona (Navarra)
Hospitalario Provincial de Pontevedra	Pontevedra
Corporació Sanitaria Parc Taulí	Sabadell (Barcelona)
Hospital de Sagunto	Sagunto (Valencia)
Hospital Virgen del Camino	Sanlúcar de Barrameda (Cádiz)
Hospital Sant Joan Despí Moises Broggi	Sant Joan Despí (Barcelona)
Fundació Hospital de l'Esperit Sant	Santa Coloma de Gramenet (Barcelona)
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Santander (Cantabria)
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de	Santiago de Compostela (A Coruña)

Compostela	
Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Sevilla
Hospital Consorci Sanitari Terrassa	Terrassa (Barcelona)
Hospital Virgen de la Salud	Toledo
Consorci Hospital General Universitari Valencia	Valencia
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	Vigo (Pontevedra)
Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva	Xàtiva (Valencia)
Hospital de Zafra	Zafra (Badajoz)
Hospital Virgen de la Concha	Zamora
Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
Hospital Royo Villanova	Zaragoza

Tabla 1. Listado de centros participantes en el registro NONAVASC.

El estudio ha contado con la aprobación del Comité de Ética para Investigación Clínica del Hospital Universitario La Princesa y ha sido desarrollado bajo el código de buenas prácticas y acorde a la declaración de Helsinki (ANEXO 1). Todos los participantes del estudio y sus familiares fueron informados por los investigadores antes de la evaluación inicial y dieron su consentimiento por escrito antes de la recogida de datos. En algunos pacientes con deterioro cognitivo grave, el consentimiento informado fue obtenido a través del cuidador principal o representante legal.

Todos los datos fueron tratados con respeto absoluto de la confidencialidad de los pacientes, de acuerdo con la *Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre*.

El acceso a los datos del registro estaba restringido a los usuarios por medio de una contraseña privada y con el que cada usuario solamente tenía acceso a los datos que él hubiera introducido.

#### 4.2 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 75 años hospitalizados por cualquier causa en servicios de Medicina Interna, sin que la FA fuera necesariamente el diagnóstico principal.

- Presencia de FANV previa o diagnosticada durante el ingreso, considerando FANV aquellos casos en los que la arritmia aparecía en ausencia de estenosis mitral reumática moderada-grave o prótesis valvular.

#### 4.3 Criterios de exclusión

- Aquellos pacientes que no diesen su consentimiento informado por escrito.

#### 4.4 Recogida de datos

La recogida de datos se realizó a través de una base de datos anonimizada online elaborada a tal efecto, en la que se incluyeron parámetros socio-demográficos, clínicos, analíticos, de imagen, terapéuticos y evolutivos.

Los investigadores podían acceder al registro a través del dominio [www.nonavasc.org](http://www.nonavasc.org)

REGISTRO  
**NONA ASC**  
Registro Informatizado de Pacientes de Edad Avanzada con Enfermedad Vascular

Inicio Información sobre el Registro Comité Científico

**SEMI**  
Asociación Española de Medicina Interna  
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

**Grupo de Riesgo Vascular**

**Autenticación en el sistema**  
Si es Vd. miembro del Registro, puede acceder a su área privada identificándose previamente en este cuadro.

Nombre de usuario:

Contraseña:   
Min. 6 caracteres

**Entrar**

Está desconectado.

Si desea ser miembro del Registro e incluir datos de pacientes, por favor contactar con: [nonavasc@shmedical.es](mailto:nonavasc@shmedical.es)

Centro Coordinador: [S&H Medical Science Service](http://www.shmedical.es)  
Desarrollo informático: [S&H Medical Science Service](http://www.shmedical.es)

Imagen 1. Logotipo y portada de la web creada para el Registro NONAVASC.

Imagen 2. Interfaz de la web para la recogida de datos de los pacientes incluidos en el registro.

La coordinación de los datos y el centro de control del registro fue llevado a cabo por la empresa *S&H Medical Science Service*, CIF: B-82573155.

La financiación para el desarrollo y mantenimiento de la web del registro se obtuvo a través de los laboratorios Bayer®.

#### 4.5 Variables y medidas

Las variables recogidas en el registro fueron:

- **Variables socio-demográficas:** edad (años), género, vivienda habitual (domicilio familiar, residencia, centro de cuidados intermedios/crónicos), cuidador principal (cónyuge, otro familiar, profesional, etc.) y convivientes (vive solo si/no).
- **Hábitos de vida:** tabaquismo (activo, no, exfumador), consumo de alcohol (si/no + en los casos positivos: >30 g/día si es mujer, >45 g/día si es hombre, <30 g/día si es

mujer o <45 g/día si es hombre) y práctica de ejercicio físico (si/no + en los casos positivos: >30 minutos/día o <30 minutos/día).

- **Patologías previas** (diagnósticos realizados previamente al ingreso):
  - Factores de riesgo vascular: Diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DL) e índice de masa corporal (IMC): <20 Kg/m<sup>2</sup>, 20-25 Kg/m<sup>2</sup>, 25-30 Kg/m<sup>2</sup>, >30 Kg/m<sup>2</sup>.
  - Enfermedades cardiovasculares: cardiopatía isquémica, patología cerebrovascular (accidente isquémico transitorio [AIT] e ictus [isquémico, hemorrágico o desconocido]), arteriopatía periférica sintomática, insuficiencia cardíaca y antecedentes de embolismo periférico.
  - Fibrilación auricular: presente previamente al ingreso (si/no). Fecha de inicio (>10 años, entre 5-10 años, entre 1-4 años, <1 año) y tipo de fibrilación auricular: paroxística, persistente o permanente según la definición de las Guías Europeas de la Sociedad Europea de Cardiología(4).
  - Antecedentes de hemorragia.
  - Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).
  - Insuficiencia renal crónica (ERC), definida como un filtrado glomerular estimado (FGE) de < 60 mL/min.
- La evaluación del **riesgo hemorrágico y trombótico** al ingreso fue realizada a través de las escalas CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>S-VASC(45) y HAS-BLED(46) respectivamente, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales(4).

Acrónimo	Definición	Puntuación
<b>C</b>	ICC ( <i>congestive heart failure</i> ) o disfunción del ventrículo izquierdo < 40%	1
<b>H</b>	Hipertensión arterial	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Edad > 75 años ( <i>age</i> )	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Ictus previo/ AIT ( <i>Stroke</i> ) o tromboembolismo	1
<b>V</b>	Enfermedad vascular (infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica)	1
<b>A</b>	Edad entre 65 y 75 años	1

Sc	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9

Tabla 2. Escala de evaluación de riesgo trombótico CHA<sub>2</sub>D<sub>2</sub>S-VASC.

Acrónimo	Definición	Puntuación
H	Hipertensión mal controlada (PAS > 160 mm Hg)	1
A	Insuficiencia renal grave (diálisis, trasplante o creatinina > 2,26 mg/dl) o insuficiencia hepática grave (cirrosis, bilirrubina > 2x normal o GPT/GOT/FA > 3x normal) ( <i>Abnormal renal and liver function</i> )	1 ó 2
S	Historia de ictus ( <i>Stroke</i> )	1
B	Antecedentes de hemorragia mayor ( <i>Bleeding</i> )	1
L	INR lábil (tiempo en rango terapéutico < 60%)	1
E	Edad > 65 años	1
D	Medicación concomitante predisponente al sangrado (antiagregantes, antiinflamatorios...) y abuso de alcohol (≥8 bebidas/semana) ( <i>Drugs</i> )	1 ó 2
Puntuación máxima		9

Tabla 3. Escala de evaluación de riesgo hemorrágico HAS-BLED.

Se consideraron con riesgo bajo de sangrado las puntuaciones en la escala HAS-BLED iguales a 1, riesgo intermedio las puntuaciones iguales a 2 y riesgo alto de sangrado las puntuaciones mayor o igual a 3(4).

- La **evaluación geriátrica integral** se realizó al ingreso mediante una entrevista personal con el paciente y/o cuidador principal. Se examinaron los siguientes aspectos:
  - El grado de comorbilidad fue evaluado a través del índice de Charlson(47). Se consideró comorbilidad elevada cuando la puntuación en el índice de Charlson fue mayor o igual a 3 (48). (Imagen 3)
  - El grado de dependencia funcional fue evaluado a través del índice de Barthel (IB) (rango de 0 a 100) en relación con capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (49). Se establecieron 4 categorías: dependencia total (IB ≤20), grave (IB = 21-40), moderada (IB =41-60) y leve o independencia funcional (BI= 61-99). (Imagen 4)
  - El estatus cognitivo fue evaluado a través del cuestionario de Pfeiffer (*Short Portable Mental Status Questionnaire - SPMSQ*)(50). Las categorías establecidas fueron: estado mental gravemente alterado (8-10 errores), deterioro leve-

moderado (3-7 errores) y estado mental normal (0-2 errores). El grado de deterioro cognitivo se evaluó mediante la escala *Global Deterioration Scale* (GDS)(51). Se consideró grado de deterioro cognitivo moderado-grave si la puntuación en la escala GDS era igual o superior a 5 puntos. (Imagen 5 y 6)

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

Imagen 3. Índice de comorbilidad de Charlson.



### TEST DE BARTHEL: ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA

La recogida de información se realizará a través de la observación directa y/o entrevista al paciente, o a su cuidador habitual si su capacidad cognitiva no lo permite. La puntuación total se calculará sumando la puntuación elegida para cada una de las actividades básicas.

<b>ALIMENTACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es capaz de utilizar cualquier instrumento, pelar, cortar, desmenuzar (la comida se le puede poner a su alcance).</li> <li>– Necesita ayuda.</li> <li>– Necesita ser alimentado.</li> </ul>	10 5 0
<b>BAÑO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es capaz de lavarse entero solo, incluyendo entrar y salir de la bañera.</li> <li>– Necesita cualquier ayuda.</li> </ul>	5 0
<b>VESTIDO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es INDEPENDIENTE: capaz de quitar y ponerse ropa, se abrocha botones, cremalleras, se ata zapatos...</li> <li>– NECESITA AYUDA, pero hace buena parte de las tareas habitualmente.</li> <li>– DEPENDIENTE: necesita mucha ayuda.</li> </ul>	10 5 0
<b>ASEO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– INDEPENDIENTE: se lava la cara y las manos, se peina, se afeita, se lava los dientes, se maquilla...</li> <li>– NECESITA ALGUNA AYUDA.</li> </ul>	5 0
<b>USO DE RETRETE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es INDEPENDIENTE: entra y sale del retrete, puede utilizarlo solo, se sienta, se limpia, se pone la ropa. Puede usar ayudas técnicas.</li> <li>– NECESITA AYUDA para ir al WC, pero se limpia solo.</li> <li>– DEPENDIENTE: incapaz de manejarse sin asistencia.</li> </ul>	10 5 0
<b>DEFECACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es CONTINENTE e INDEPENDIENTE: usa solo el supositorio o el enema.</li> <li>– Tiene ALGUNA DEFECACIÓN NO CONTROLADA: ocasionalmente algún episodio de incontinencia o necesita ayuda para administrarse supositorios o enemas.</li> <li>– INCONTINENTE o necesita que le suministren el enema.</li> </ul>	10 5 0
<b>MICCIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es CONTINENTE o es capaz de cuidarse la sonda.</li> <li>– Tiene ESCAPE OCASIONAL: máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Necesita ayuda para cuidarse la sonda.</li> <li>– INCONTINENTE.</li> </ul>	10 5 0
<b>DEAMBULACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es INDEPENDIENTE: camina solo 50 metros.</li> <li>– NECESITA AYUDA o supervisión física o verbal, para caminar 50 metros.</li> <li>– INDEPENDIENTE EN SILLA DE RUEDAS, sin ayuda 50 metros. Capaz de girar esquinas.</li> <li>– DEPENDIENTE: incapaz de manejarse sin asistencia.</li> </ul>	15 10 5 0
<b>SUBIR Y BAJAR ESCALERAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es INDEPENDIENTE. Sube y baja solo. Puede barandilla o bastones.</li> <li>– NECESITA AYUDA física o verbal.</li> <li>– INCAPAZ de manejarse sin asistencia.</li> </ul>	10 5 0
<b>TRANSFERENCIA (Trasladarse de la silla a la cama o viceversa)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Es INDEPENDIENTE.</li> <li>– NECESITA MÍNIMA o POCA AYUDA (un poco de ayuda física o presencia y supervisión verbal).</li> <li>– NECESITA MUCHA AYUDA (una persona entrenada o dos personas), pero se puede permanecer sentado sin ayuda.</li> <li>– Es INCAPAZ, no se mantiene sentado.</li> </ul>	15 10 5 0
<b>TOTAL</b>		

Imagen 4. Índice de Barthel

**ESCALA DE DETERIORO GLOBAL (GDS-FAST)**

Estadio	Fase clínica	Características FAST	Comentarios
GDS 1. Ausencia de déficit cognitivo	Normal MEC: 30-35	Ausencia de déficit funcionales objetivos o subjetivos.	No hay deterioro cognitivo subjetivo ni objetivo
GDS 2. Déficit cognitivo muy leve	Normal para su edad. Olvido MEC: 25-30	Déficit funcional subjetivo	Quejas de pérdida de memoria en ubicación de objetos, nombres de personas, citas, etc. No se objetiva déficit en el examen clínico ni en su medio laboral o situaciones sociales. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.
GDS 3. Déficit cognitivo leve	Deterioro límite MEC: 20-27	Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas y que generalmente lo observan familiares y amigos	Primeros defectos claros. Manifestación en una o más de estas áreas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haberse perdido en un lugar no familiar</li> <li>• Evidencia de rendimiento laboral pobre</li> <li>• Dificultad para recordar palabras y nombres</li> <li>• tras la lectura retiene escaso material</li> <li>• olvida la ubicación, pierde o coloca erróneamente objetos de valor</li> <li>• escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido</li> </ul> El déficit de concentración es evidente para el clínico en una entrevista exhaustiva. La negación como mecanismo de defensa ,o el desconocimiento de los defectos, empieza a manifestarse. Los síntomas se acompañan de ansiedad leve moderada
GDS 4. Déficit cognitivo moderado	Enfermedad de Alzheimer leve MEC: 16-23	Déficits observables en tareas complejas como el control de los aspectos económicos personales o planificación de comidas cuando hay invitados	Defectos manifiestos en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• olvido de hechos cotidianos o recientes</li> <li>• déficit en el recuerdo de su historia personal</li> <li>• dificultad de concentración evidente en operaciones de resta de 7 en 7.</li> <li>• incapacidad para planificar viajes, finanzas o actividades complejas</li> </ul> Frecuentemente no hay defectos en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• orientación en tiempo y persona</li> <li>• reconocimiento de caras y personas familiares</li> <li>• capacidad de viajar a lugares conocidos</li> </ul> Labilidad afectiva Mecanismo de negación domina el cuadro
GDS 5. Déficit cognitivo moderadamente grave	Enfermedad de Alzheimer moderada MEC: 10-19	Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año o según las ocasiones	Necesita asistencia en determinadas tareas, no en el aseo ni en la comida, pero si para elegir su ropa Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana (dirección, teléfono, nombres de familiares) Es frecuente cierta desorientación en tiempo o en lugar Dificultad para contar en orden inverso desde 40 de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2 Sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos
GDS 6. Déficit cognitivo grave	Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave MEC: 0-12	Decremento en la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse; específicamente, pueden identificarse 5 subestadios siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) disminución de la habilidad de vestirse solo</li> <li>b) disminución de la habilidad para bañarse solo</li> <li>c) disminución de la habilidad para lavarse y arreglarse solo</li> <li>d) disminución de la continencia urinaria</li> <li>e) disminución de la continencia fecal</li> </ol>	Olvida a veces el nombre de su esposa de quien depende para vivir Retiene algunos datos del pasado Desorientación temporo espacial Dificultad para contar de 10 en 10 en orden inverso o directo Puede necesitar asistencia para actividades de la vida diaria Puede presentar incontinencia Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos Ritmo diurno frecuentemente alterado Presenta cambios de la personalidad y la afectividad (delirio, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o agresividad y abulia cognoscitiva)
GDS 7. Déficit cognitivo muy grave	Enfermedad de Alzheimer grave MEC: 0	Pérdida del habla y la capacidad motora Se especifican 6 subestadios: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) capacidad de habla limitada aproximadamente a 6 palabras</li> <li>b) capacidad de habla limitada a una única palabra</li> <li>c) pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda</li> <li>d) pérdida de la capacidad para sentarse y levantarse sin ayuda</li> <li>e) pérdida de la capacidad para sonreír</li> <li>f) pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida</li> </ol>	Pérdida progresiva de todas las capacidades verbales Incontinencia urinaria Necesidad de asistencia a la higiene personal y alimentación Pérdida de funciones psicomotoras como la deambulación Con frecuencia se observan signos neurológicos

Imagen 5. Escala de deterioro cognitivo GDS.

### CUESTIONARIO DE PFEIFFER

Realice las preguntas 1 a 11 de la siguiente lista y señale con una X las respuestas incorrectas.

¿Qué día es hoy? (Mes, día, año)	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Cómo se llama este sitio?	
¿En qué mes estamos?	
¿Cuál es su número de teléfono? (Si no hay teléfono, dirección de la calle)	
¿Cuántos años tiene usted?	
¿Cuándo nació usted?	
¿Quién es el actual presidente (del País)?	
¿Quién fue el presidente antes que él?	
Dígame el primer apellido de su madre	
Empezando en 20 vaya restando de 3 en 3 sucesivamente	
TOTAL DE ERRORES	

Imagen 6. Cuestionario de Pfeiffer.

- El despistaje de fragilidad se realizó mediante el cuestionario FRAIL de 5-item. Esta escala evalúa la fragilidad de acuerdo a la expresión fenotípica mediante la combinación de cinco condiciones: fatiga, resistencia, actividad aeróbica, enfermedades y pérdida de peso (52). Este cuestionario de fácil y rápida aplicación ha sido validado en múltiples escenarios geriátricos (53-55). Los pacientes se clasificaron según su estado de salud como: frágiles (3-5 puntos), pre-frágiles (1-2 puntos) y robustos (0 puntos). (Tabla 4)

Cuestionario FRAIL
<p><b>1. Fatiga:</b> ¿Se siente cansado la mayor parte del tiempo? (Sí, No)</p> <p><b>2. Resistencia:</b> ¿Puede subir un piso de escaleras sin hacer pausas sin ayuda? (Sí, No)</p> <p><b>3. Deambulaci3n:</b> ¿es capaz de caminar 100 metros sin hacer pausas sin ayuda? (Sí, No)</p> <p><b>4. Enfermedad:</b> (m3s de los cinco siguientes) artritis, diabetes, angina/infarto, hipertensi3n, AVC, asma, bronquitis cr3nica, depresi3n/ansiedad, demencia, 3lceras en piernas. (Sí, No)</p> <p><b>5. P3rdida de peso:</b> ¿p3rdida de peso &gt;5% en los 3ltimos 6 meses? (Sí, No)</p>

Tabla 4. Cuestionario FRAIL para la detecci3n de la fragilidad.

- La sarcopenia fue evaluada a través del cuestionario SARC-F. Se consideraron sarcopénicos aquellos sujetos con una puntuación superior a 4 puntos (56). (Tabla 5)

Cuestionario SARC-F
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fuerza:</b> ¿Cuánta dificultad tiene usted en levantar y cargar 4,5 kilos? <i>(Ninguna, Alguna, Mucha o no puedo)</i></li> <li>• <b>Ayudas para caminar:</b> ¿Cuánta dificultad tiene usted para caminar por una habitación? <i>(Ninguna; Alguna: Mucha, necesito ayuda o no puedo)</i></li> <li>• <b>Levantarse de una silla:</b> ¿Cuánta dificultad tiene usted para trasladarse desde una silla o desde la cama? <i>(Ninguna, Alguna, Mucha o no puedo sin ayudas)</i></li> <li>• <b>Subir escaleras:</b> ¿Cuánta dificultad tiene usted para subir un tramo de 10 escalones? <i>(Ninguna, Alguna, Mucha o no puedo)</i></li> <li>• <b>Caídas:</b> ¿Cuántas veces ha caído en el último año? <i>(Ninguna, 1-3 caídas, 4 o más caídas)</i></li> </ul>

Tabla 5. Cuestionario SARC-F

- **Tratamientos médicos:** se recogieron los tratamientos al ingreso y al alta agrupados por categorías terapéuticas, así como el número de comprimidos y de principios activos.
- **Motivos de ingreso:** se registraron todos los motivos médicos que justificaron el ingreso hospitalario. Cada paciente podía presentar varios diagnósticos al ingreso, sin que ninguno fuera exclusivamente necesario. La definición de fracaso renal agudo (FRA) se estableció de acuerdo a los criterios diagnósticos de las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*): incrementos de 0,3 mg/dL respecto a los niveles basales de creatinina en menos de 48 horas o un incremento >50% en los últimos 7 días(57). La definición de insuficiencia cardiaca aguda se realizó de acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y los criterios de Framingham(58).
- **Evaluación del alta hospitalaria:** fallecimiento durante el ingreso (si/no), motivo del fallecimiento. Puntuación de la escala de Barthel al alta. Destino al alta (domicilio, residencia o centro de cuidados intermedios).

- **Seguimiento al año del alta hospitalaria:** tras un año de seguimiento se evaluaron la mortalidad global por cualquier causa y la incidencia de complicaciones, tanto hemorrágicas como trombóticas. La definición de sangrado mayor se realizó de acuerdo a los criterios diagnósticos de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): sangrado abierto que requiere la transfusión secundaria de al menos dos concentrados de hematíes, aquel de localización crítica (intracraneal, intraocular, intraespinal, intra-articular, intramuscular con síndrome compartimental, pericárdico o retroperitoneal) o aquel que provoque el fallecimiento del paciente (59). Los eventos trombóticos incluyeron: AIT, ictus isquémico aterotrombótico, ictus isquémico cardioembólico, ictus indeterminado y embolismos sistémicos periféricos.

#### 4.6 Análisis estadístico de los datos

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 22.0 (*IBM Corp., Armonk, NY, USA*). La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos cuantitativos mediante media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según dichas variables siguiesen o no una distribución normal. La evaluación de la normalidad de las variables de distribución continua se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron con el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas entre grupos de pacientes se utilizó el test de *t* de Student o ANOVA. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos, aquellas con un error alfa  $< 0.05$  (nivel de confianza del 95%).

El análisis de los factores asociados a las distintas estrategias de tratamiento antitrombótico se realizó mediante modelos de regresión logística multivariante. Fueron incluidas en el modelo aquellas variables significativas en el análisis univariante y las clínicamente relevantes. Se calcularon *Odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95%.

En los análisis relacionados con la fragilidad, con intención de mejorar el rendimiento estadístico, esta variable fue dicotomizada (frágil/no-frágil).

Para el análisis de los tratamientos antitrombóticos al ingreso se excluyeron los casos diagnosticados de FANV en el momento de la hospitalización y que por tanto no presentaban diagnóstico previo, dado que no habían tenido indicación del mismo hasta ese episodio.

La identificación de los factores asociados con la mortalidad intrahospitalaria se ejecutó mediante modelos de regresión logística multivariante. Se crearon dos modelos: en el primero de ellos las variables incluidas fueron sexo, edad y aquellas variables clínicas presentes al ingreso con un p valor < 0,10 en el análisis univariante. En el segundo modelo, se incluyeron adicionalmente los motivos de ingreso que resultaron significativamente asociados en el análisis univariante. Finalmente, como análisis de sensibilidad, se aplicó de nuevo el segundo modelo incluyendo solo los pacientes con diagnóstico de FANV previo al ingreso hospitalario.

En el sub-análisis para la identificación de los factores predictores independientes de la prescripción de anticoagulantes al alta se realizaron varios análisis de regresión logística multivariante. El grupo de prescripción de anticoagulación incluía tanto AVK, como anticoagulantes de acción directa (ACOD) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Se comparó con la no prescripción de anticoagulantes (incluyendo tanto los pacientes sin trombopprofilaxis como aquellos que recibían sólo antiagregantes). Las variables incluidas en el modelo de regresión fueron la edad, el sexo, la fragilidad, el índice de comorbilidad de Charlson (de acuerdo con estudios y conocimientos previos) y las variables clínicas presentes al ingreso hospitalario con un p valor <0.10 en el análisis univariante. Este modelo se aplicó dos veces: inicialmente el índice de Barthel se incluyó como variable continua y posteriormente como variable cualitativa categórica.

Como análisis de sensibilidad, se repitieron los análisis de regresión logística evaluando la relación entre los distintos estadios de fragilidad (robusto/ pre-frágil/ frágil) y la

prescripción de anticoagulantes al alta. En este sub-análisis la fragilidad se introdujo como variable politómica en forma de escala considerando la categoría “robustos” como categoría de referencia.

Para la elaboración de las curvas de supervivencia al año y su comparación entre sujetos frágiles y no-frágiles se utilizaron el estadístico de Kaplan-Meier y el test de log-rank.

Los pacientes sin seguimiento al año fueron incluidos en los análisis de patrones de prescripción farmacológica al alta pero se excluyeron de los análisis de evolución al año.

# RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características generales de la muestra

Se incluyeron un total de 804 pacientes con una edad media de 85 ( $\pm 5,1$ ) años (rango: 75-101) de los cuales el 53,9% fueron mujeres. El 93% de los pacientes presentaban un diagnóstico de FA previo al ingreso, siendo el resto diagnosticados durante la hospitalización. Respecto al tipo de FA, en el 75,4% de los casos se trataba de una FA permanente, en el 7,6% FA persistente y en el 17% FA paroxística. (Tabla 6).

Registro NONAVASC	TOTAL	VARONES	MUJERES	p
<b>Edad media al ingreso (años)</b>	85 ( $\pm 5,1$ )	83,85 ( $\pm 5,05$ )	85,86 ( $\pm 5,13$ )	<0,001
<b>Sexo femenino</b>	433 (53,9%)			
<b>Antecedente de FA previo al ingreso (%)</b>	93	95,1	91,1	0,028
<b>Tiempo de evolución de la FA (%)</b>				0,886
Más de 10 años de evolución	19,5	19,1	19,8	
Inicio entre 5-10 años previos	31,4	30,9	31,9	
Inicio entre 1-4 años previos	32,7	34,2	31,3	
Inicio durante el año previo	16,4	15,8	17	
<b>Factores de riesgo vascular (%)</b>				
Hipertensión arterial	87,6	85	89,7	0,044
Diabetes	38,9	38	39,6	0,648
Dislipemia	44,3	47,7	41,4	0,074
Obesidad	27,8	23,2	31,7	0,012
Sobrepeso	37,4	40,2	34,9	0,148
Tabaquismo activo	3,8	7,7	0,5	<0,001
<b>Enfermedad cardiovascular (%)</b>				
Insuficiencia cardíaca	65,4	62,6	67,8	0,126
Cardiopatía isquémica	24,4	30	19,5	0,001
Síndrome coronario agudo	17,9	23,6	13	<0,001
Enfermedad cerebro-vascular	22,4	24	21	0,311
Ictus	16,4	17,2	15,7	0,575
Isquémico	85,5	93,2	86,2	
Hemorrágico	8,5	6,8	10,8	
No especificado	6	0	3,1	
AIT	8,2	8,2	8,2	0,999
Arteriopatía periférica	12,7	19,3	7	<0,001
ETEV	5,2	4,7	5,6	0,556
Insuficiencia renal ( FGE< 60 ml/min)	45	44,8	45,1	0,927

\*AIT: accidente isquémico transitorio. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa. FGE: filtrado glomerular estimado.

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes del registro NONAVASC.

Presentaban una elevada prevalencia de factores de riesgo vascular, en particular de HTA (87,6%) y diabetes mellitus (38,9%) con una media de 13,7 años de evolución y de comorbilidades, como insuficiencia cardiaca (65,4%) y enfermedad vascular (47,5%). El 45% presentaba insuficiencia renal (filtrado glomerular estimado [FGE] <60 ml/min), siendo moderada-grave (EFG < 45 ml/min) en el 81,8% de los mismos.

El 75% de los pacientes había presentado al menos una hospitalización previa, con una media de 1,51 ( $\pm$  1,59) ingresos en el año precedente.

### **5.2 Descripción de los motivos de ingreso hospitalario**

La patología cardiovascular y las infecciones fueron los principales diagnósticos que motivaron la hospitalización. En el registro se incluyeron todos los juicios clínicos relevantes, pudiendo un mismo paciente presentar varios al mismo tiempo.

La insuficiencia cardiaca (IC) fue el motivo de ingreso más frecuente (42,3%), seguido del fracaso renal agudo (40,5%), las infecciones respiratorias (37,6%), reagudizaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (9.8%) y hemorragias (8.7%).

De entre los pacientes hospitalizados por IC, casi la mitad de ellos (48.6%) presentaban un fracaso renal agudo (FRA), probablemente consecuencia de un síndrome cardiorenal tipo 1 o 3.

### **5.3 Evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico**

La puntuación media en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc fue de 5,18 ( $\pm$  1,41) y en la de HAS-BLED de 2,65 ( $\pm$  1,23). Se consideraron con riesgo bajo de sangrado el 20,4% de los pacientes, riesgo intermedio el 27,8% y riesgo alto de sangrado el 51,8% de los casos.

Un total de 110 pacientes (13,9%) habían sufrido un sangrado previo al ingreso. En el 45,6% de estos episodios fue necesaria la hospitalización. (Tabla 7).

RIESGO TROMBÓTICO – HEMORRÁGICO	
<b>Puntuación escala CHA2DS2- VASc</b>	5,18 (± 1,41)
<b>Puntuación escala HAS-BLED</b>	2,65 (± 1,23)
Categoría HAS-BLED	
Riesgo bajo de sangrado	163 (20,4%)
Riesgo intermedio de sangrado	223 (27,9%)
Riesgo alto de sangrado	414 (51,8%)
<b>AP de embolismo periférico</b>	37 (4,8%)
<b>AP Hemorragia</b>	110 (13,9%)
Durante tratamiento antitrombótico	101 (93,5%)
Anticoagulación	78 (88,6%)
Antiagregación	10 (11,4%)
Digestiva	37 (50,6%)
Cerebral	11 (15%)
Urinaria	8 (10,9%)
Musculo-cutáneas	7 (9,5%)
Epistaxis	6 (8,2%)
Hemoptisis	4 (5,4%)
<b>Severidad hemorragia</b>	
Necesidad de ingreso	47 (45,6%)
Necesidad de Transfusión	25 (24,3%)
Leve	31 (30,1%)

Tabla 7. Evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico.

#### 5.4 Características sociales y funcionales

El 89,3 % de los pacientes incluidos residían en su domicilio. Procedían de residencias de ancianos el 10% y de centros de cuidados intermedios el 0,7%.

La puntuación media en el índice de Charlson, para la evaluación de las comorbilidades fue de 3,97 (±2,6) puntos. El 67,8% cumplía criterios de comorbilidad elevada.

La puntuación media en el índice de Barthel al ingreso fue de 66,5 (±31,4%) puntos. Se clasificaron como dependientes leves o independientes para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) 481 pacientes (61,4%), dependientes moderados 111 pacientes (14,2%) y dependientes grave-totales 192 pacientes (24,5%).

En cuanto a la situación cognitiva mostraron ausencia de deterioro cognitivo (GDS 1) el 43% de la muestra, mientras que el 13,5% presentaba deterioro cognitivo moderado-grave (GDS 5, 6 y 7). (Tabla 8)

SITUACIÓN SOCIAL Y FUNCIONAL AL INGRESO	
<b>Residencia</b>	
Domicilio	704 (89,3%)
Centro de ancianos	79 (10%)
Centro de cuidados intermedios	5 (0,7%)
Vive solo	103 (13,2%)
Cuidador	548 (71,1%)
Cónyuge	132 (24,2%)
Otro familiar	286 (52,5%)
Profesional	111 (20,4%)
<b>Puntuación CHARLSON</b>	
	3,97 ( $\pm$ 2,6)
<b>Categoría CHARLSON</b>	
No comorbilidades	136 (17,1%)
Comorbilidad baja	120 (15,1%)
Comorbilidad alta	538 (67,8%)
<b>Escala BARTHEL al ingreso</b>	
Puntuación media	66,5 ( $\pm$ 31,4)
Dependencia leve o no dependientes	481 (61,4%)
Dependencia moderada	111 (14,2%)
Dependencia grave-total	192 (24,5%)
<b>Escala GDS</b>	
Puntuación media	2,45 ( $\pm$ 1,6)
GDS 1	315 (43%)
GDS $\geq$ 5	99 (13,5%)
<b>Escala PFEIFFER</b>	
Puntuación media	3,53 ( $\pm$ 3)
<b>Categorías Pfeiffer</b>	
No deterioro cognitivo	328 (45,9%)
Deterioro cognitivo leve-moderado	288 (40,3%)
Deterioro cognitivo grave	99 (13,8%)
<b>Fragilidad</b>	
	380 (50,3%)
<b>Escala SARC-F <math>&gt;4</math></b>	368 (49,8%)

Tabla 8. Características sociales y funcionales de los pacientes.

### 5.5 Tratamiento habitual al ingreso

En el momento del ingreso hospitalario se recopiló información sobre el tratamiento habitual en 672 casos, el 83,5% de la muestra. Los casos en los que no se registró información sobre el tratamiento habitual presentaban similares características clínicas, cognitivas y funcionales que el resto de pacientes.

La mediana de principios activos que recibían los pacientes al ingreso fue de 8 (rango intercuartílico (RIQ): 6-11) con un número total de comprimidos por día de 9 (RIQ: 6-13).

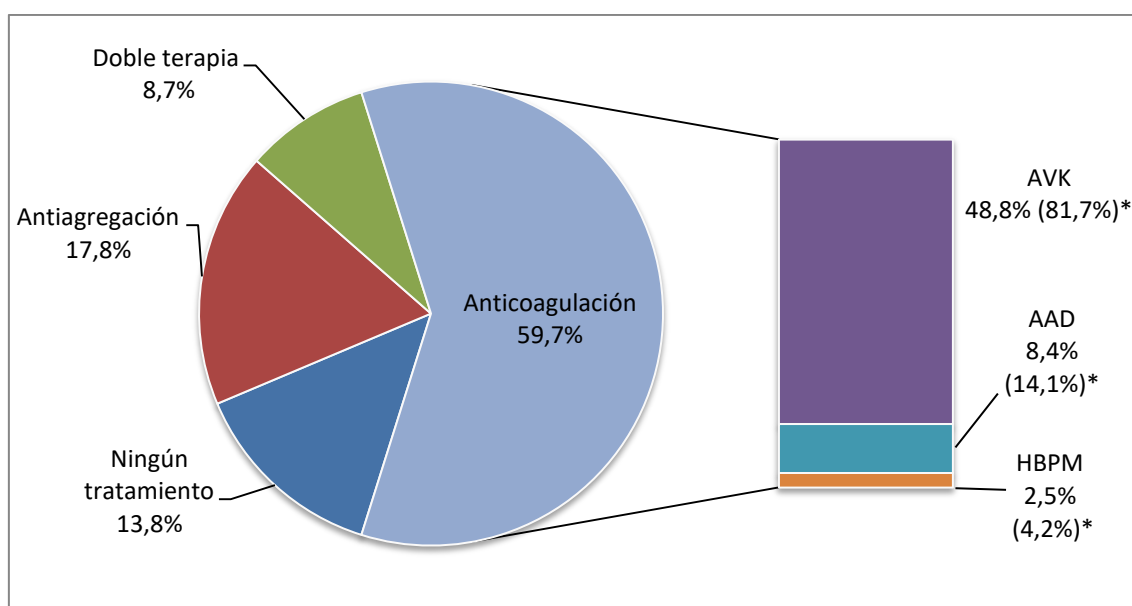
La descripción de los tratamientos al ingreso (excluyendo los antitrombóticos) se detalla en la tabla 9.

Tratamientos AL INGRESO	n= 672 (83,5%)
IECAS	161 (24%)
ARA II	185 (27,5%)
Betabloqueantes	240 (35,7%)
Antagonistas del calcio	152 (22,8%)
Digoxina	117 (17,4%)
Amiodarona	20 (3%)
Diuréticos del asa	392 (58,3%)
Diuréticos tiazídicos	90 (13,4%)
Diuréticos ahorradores de potasio	93 (13,8%)
Doxazosina	39 (5,8%)
Estatinas	222 (33%)
Antidiabéticos orales	147 (21,9%)
Insulina	76 (11,3%)
Antidepresivos	101 (15%)
Inhibidores bomba protones	389 (57,9%)
Vasodilatadores	84 (12,5%)
Fármacos con efectos en SNC	136 (20,2%)
AINES	18 (2,7%)
Paracetamol	107 (15,9%)
Alopurinol	85 (12,6%)
Broncodilatadores	145 (21,6%)
Corticoides	29 (4,3%)
Eritropoyetina	11 (1,6%)
Hierro oral	76 (13,4%)
Levotiroxina	35 (5,5%)

Tabla 9. Tratamientos médicos al ingreso.

En el subgrupo de pacientes **con diagnóstico de FANV previo al ingreso** (n=623) el 86,2% recibían algún tipo de tratamiento antitrombótico: el 59,7% anticoagulantes orales (ACO), el 17,8% antiagregantes y el 8,7% doble terapia (AAG y anticoagulación).

De entre los tratamientos anticoagulantes el 81,7% recibían anti-vitamina K (AVK), el 14,1% anticoagulantes de acción directa (AAD) y un 4,2% heparina de bajo peso molecular (HBPM). (Figura 1)



*Figura 1. Estrategia terapéutica antitrombótica en pacientes con FANV conocida antes del ingreso hospitalario.*

\* Porcentajes relativos referentes a los subtipos de fármacos anticoagulantes.

\* AAD: anticoagulantes de acción directa. AVK: anticoagulantes anti-vitamina K. HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

### 5.6 Análisis de los factores relacionados con las distintas estrategias de tratamiento antitrombótico al ingreso

En la tabla 10 se muestran las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de FANV previo al ingreso hospitalario, según el tipo de estrategia antitrombótica utilizada.

En comparación con los sujetos que recibían anticoagulantes, los que recibían antiagregantes o ningún tratamiento antitrombótico presentaban con mayor

frecuencia un diagnóstico reciente de FANV (menor de 1 año), una FA paroxística, deterioro cognitivo moderado-grave y dependencia grave o total.

En particular, los pacientes que recibían antiagregantes exclusivamente presentaron una edad media superior al resto, mayor porcentaje de institucionalización y de insuficiencia renal.

El porcentaje de varones, diabéticos y aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica fue superior en el grupo de doble terapia antitrombótica, respecto al resto de grupos. Además, presentaban los porcentajes más elevados de comorbilidad y puntuaciones superiores en las escalas de riesgo trombótico-hemorrágico CHA2D2S-VASC y HAS-BLED.

Variables	No tto AT	Anticoagulación	Antiagregación	Doble terapia antitrombótica	P
<b>N (%)</b>	86 (13,8)	372 (59,7)	111 (17,8)	54 (8,7)	
<b>Sexo masculino (%)</b>	34,9	46,8	46,8	68,5	0,002
<b>Edad (años)</b>	85,51 ( $\pm 5$ )	84,58 ( $\pm 5,1$ )	87,86 ( $\pm 5,6$ )	83,66 ( $\pm 4,7$ )	<0,001
<b>HTA (%)</b>	87,1	89	90,1	88,9	0,929
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	31,4	35,8	30,6	63	<0,001
<b>Dislipemia (%)</b>	42,9	41,2	39,6	53,7	0,337
<b>Inicio de FA &lt;1 año (%)</b>	31,6	7,2	32	15,9	<0,001
<b>Tipo de FA (%)</b>					<0,001
FA permanente	61,6	86,1	59,3	68,6	
FA persistente	11,5	2,5	13,9	7,8	
FA paroxística	26,9	11,4	26,8	23,6	
<b>Enfermedad vascular (%)</b>	43,2	44	52,3	75,9	<0,001
<b>Cardiopatía isquémica (%)</b>	17,9	19,2	23,6	57,4	<0,001
<b>SCA (%)</b>	7,1	13,3	20,7	53,7	<0,001
<b>Enfermedad cerebro-vascular (%)</b>	19,8	20,4	33,3	33,3	0,010
<b>Arteriopatía periférica (%)</b>	17,4	11,9	12,6	24,1	0,074
<b>Hemorragia previa (%)</b>	14,1	14,5	15,3	22,2	0,519
<b>ETEV (%)</b>	2,4	5,7	3,6	7,4	0,432
<b>Insuficiencia renal (%)</b>	43,5	44,7	60	48,1	0,035
<b>Puntuación CHADS2</b>	5,07 (1,45)	5,27 (1,31)	5,25 (1,38)	6,19 (1,43)	<0,001
<b>Puntuación HAS BLED</b>	2,84 (1,29)	2,44 (1,13)	3,13 (1,04)	3,28 (1,24)	<0,001
<b>Comorbilidad elevada (%)</b>	57,6	66,9	78,4	88,9	<0,001
<b>Institucionalizados (%)</b>	12,8	8,1	19,1	9,3	0,011
<b>Deterioro cognitivo moderado-grave (%)</b>	20,5	10,2	20	8,2	0,009
<b>Dependencia grave- total (%)</b>	35,3	20,5	35,1	14,8	<0,001

\*No tto AT: ningún tratamiento antitrombótico. HTA: hipertensión arterial. SCA: síndrome coronario agudo. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

Tabla 10. Características clínicas de los pacientes según la estrategia antitrombótica al ingreso.

El tipo de tratamiento antitrombótico según el tipo de FANV se muestra en la figura 2.

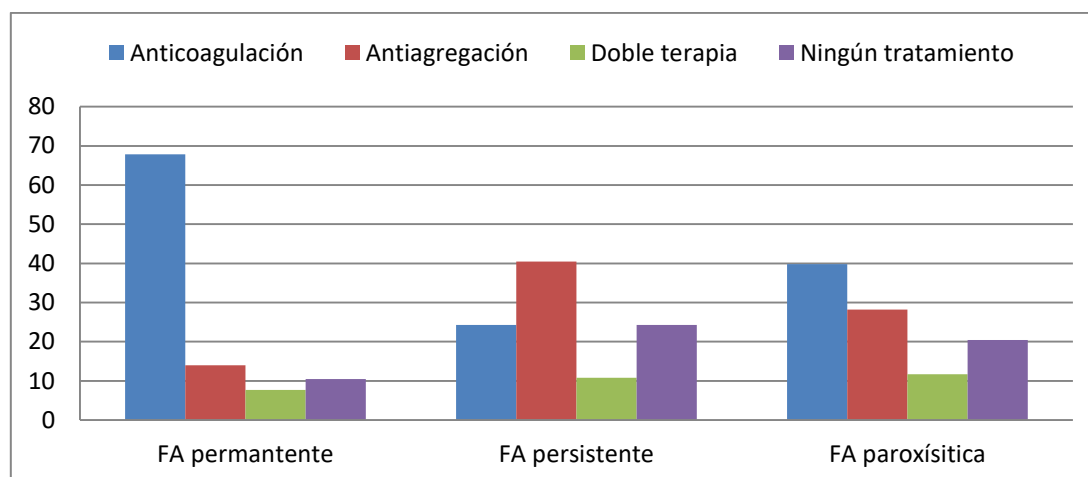


Figura 2. Estrategia antitrombótica según tipo de FANV.

Los resultados del análisis multivariante se muestran en la tabla 11. Los factores que se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el hecho de recibir algún tipo de tratamiento antitrombótico fueron el antecedente de FA de más de un año de evolución y el haber padecido un SCA. El grado de dependencia grave o total condicionaba menor prescripción de antitrombóticos (OR=0,587, IC95% 0,325-1,058), rozando la significación estadística (p=0,076).

Entre los pacientes que recibían tratamientos antitrombóticos, los factores que se asociaron la prescripción exclusiva de tratamiento antiagregante fueron el presentar una mayor edad, la FA de menos de un año de evolución, las puntuaciones superiores en la escala HAS-BLED y el deterioro cognitivo moderado-grave. La presencia de FANV permanente favorecía la prescripción de ACO y/o doble terapia antitrombótica.



<b>FACTORES ASOCIADOS CON RECIBIR ALGÚN TIPO DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO *</b>		
<b>Variables independientes</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>P</b>
FA de <1 año evolución	0,293 (0,160-0,537)	<0,001
Síndrome coronario agudo	3,417 (1,189-9,819)	<0,001
Dependencia grave o total	0,587 (0,325-1,058)	0,076
<b>FACTORES ASOCIADOS CON RECIBIR TRATAMIENTO EXCLUSIVAMENTE ANTIAGREGANTES FRENTE ANTICOAGULACIÓN O DOBLE TERAPIA **</b>		
Edad	1,132 (1,074-1,193)	<0,001
FA de <1 año evolución	4,663 ( 2,278-9,542)	<0,001
FA permanente	0,268 (0,139-0,520)	<0,001
Puntuación HAS-BLED	1,815 (1,431-2,302)	<0,001
Deterioro cognitivo moderado-grave	2,047 (0,981-4,275)	0,056

\* Las variables incluidas en el análisis multivariante fueron: edad, sexo, FA de <1 año de evolución, tipo de FA, antecedente de SCA, comorbilidad elevada, institucionalización, dependencia grave o total y deterioro cognitivo moderado-grave.

\*\* Las variables incluidas en el análisis multivariante fueron: edad, sexo, FA de <1 año de evolución, tipo de FA, antecedente de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, comorbilidad elevada, puntuación CHADS2, puntuación HAS-BLED, institucionalización, dependencia grave o total y deterioro cognitivo moderado-grave.

*Tabla 11. Análisis multivariante de los factores clínicos y funcionales predictores independientes de las distintas estrategias antitrombóticas.*

### 5.7 Análisis de la mortalidad intrahospitalaria

Durante la hospitalización fallecieron un total de 81 pacientes (10,1%). Los fallecidos tenían una edad superior, una tasa mayor de institucionalización y de demencia, peor estatus funcional y mayor deterioro cognitivo al ingreso, en comparación con los pacientes que sobrevivieron. Así mismo, presentaban con mayor frecuencia fragilidad y sarcopenia.

En la tabla 12 se muestra una comparación en las características clínicas y funcionales de los pacientes que fallecieron durante el ingreso y los que sobreviven.

	<b>Total</b>	<b>Pacientes fallecidos</b>	<b>Pacientes supervivientes</b>	<b>p</b>
n (%)	804 (100)	81 (10,1)	723 (89,9)	
<b>Edad</b> , media (± DE) (años)	85 (± 5,1)	86,1 (± 5)	84,8 (± 5)	0,022
<b>Sexo femenino</b> n (%)	433 (53,9)	43 (53,1)	390 (53,9)	0,884
<b>Diagnóstico previo de FANV</b> n (%)	741 (93)	72 (92,3)	669 (93)	0,809
<b>Institucionalización</b> n (%)	84 (10,7)	15 (19,2)	69 (9,7)	0,010

	Total	Pacientes fallecidos	Pacientes supervivientes	p
<b>Factores de Riesgo Cardiovascular</b>				
n (%)				
Hipertensión	697 (87,6)	69 (88,5)	628 (87,5)	0,801
Diabetes	487 (38,9)	25 (31,6)	285 (39,7)	0,164
Dislipemia	351 (44,3)	32 (41,6)	319 (44,6)	0,615
Obesidad	194 (27,8)	21 (31,3)	173 (27,4)	0,495
Tabaquismo activo	29 (3,8)	2 (2,8)	27 (3,9)	0,794
<b>Enfermedades Cardiovasculares</b>				
n (%)				
Insuficiencia cardíaca crónica	519 (65,4)	49 (63,6)	470 (65,6)	0,737
Cardiopatía isquémica	189 (24,4)	18 (22,8)	171 (24,5)	0,731
Ictus	130 (16,4)	17 (21,5)	113 (15,8)	0,193
Arteriopatía periférica	101 (12,7)	11 (13,9)	90 (12,6)	0,739
Insuficiencia renal crónica <sup>a</sup>	352 (45)	35 (45,5)	317 (44,9)	0,926
<b>Antecedentes de cáncer</b>	121 (15,6)	11 (14,5)	110 (15,7)	0,781
<b>Puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC</b>	5,18 ± 1,4	5,09 ± 1,4	5,19 ± 1,4	0,529
<b>Puntuación HAS-BLED</b>	2,65 ± 1,2	2,73 ± 1,2	2,64 ± 1,2	0,573
Número de hospitalizaciones el año previo	1,51 ± 1	1,57 ± 1	1,50 ± 1	0,753
Número de prescripciones farmacológicas crónicas	8,5 ± 3,5	8 ± 3,3	8,6 ± 6	0,129
<b>Puntuación escala demencia GDS</b>				
GDS 1-3	560 (76,4%)	41 (50,6%)	519 (71,7%)	
GDS 4-5	116 (15,8%)	13 (16%)	103 (14,2%)	0,015
GDS 6-7	57 (7,8%)	14 (17,25)	43 (5,9%)	
Deterioro cognitivo moderado-grave (GDS ≥5)	99 (13,5%)	20 (29,4%)	79 (11,9%)	<0,0001
<b>Puntuación Pfeiffer</b>	3,53 ± 3	5,6 ± 3,3	3,3 ± 2,9	<0,0001
<b>Índice de Barthel</b>	66,5 ± 31	49,8 ± 34	68,3 ± 30	<0,0001
Dependencia total <sup>b</sup>	100 (12,8%)	20 (26%)	80 (11,3%)	
Dependencia grave	92 (11,7%)	14 (18,2%)	78 (11%)	<0,0001
Dependencia moderada	111 (14,2%)	15 (19,5%)	96 (13,6%)	
Dependencia leve o independencia funcional	481 (61,4%)	28 (36,4%)	453 (64,1%)	
Escala de comorbilidad de Charlson	3,97 ± 2,6	4,38 ± 2	3,92 ± 2,6	0,144
<b>Fragilidad <sup>c</sup></b>	380 (50,3%)	45 (63,4%)	335 (49%)	0,021
<b>Sarcopenia <sup>d</sup></b>	368 (49,8%)	47 (67,1%)	321 (48%)	0,002

DE: standard deviation <sup>a</sup> Filtrado glomerular estimado < 60 ml/min, <sup>b</sup> Categorías Barthel: dependencia total (BI ≤20), grave (BI = 21-40), moderada (BI =41-60) y leve o independencia funcional (BI= 61-99), <sup>c</sup> Puntuación FRAIL ≥3 puntos <sup>d</sup> Puntuación SARC-F > 4 puntos.

Tabla 12. Comparación de las características clínicas y funcionales de los pacientes que fallecen durante el ingreso y los que sobreviven.

Los motivos de ingreso más prevalentes entre los pacientes que fallecieron durante la hospitalización fueron el FRA y las infecciones respiratorias. En la tabla 13 se muestra la distribución de distintos motivos de ingreso entre los dos grupos.

Motivos de ingreso n (%)	Total	Pacientes fallecidos	Pacientes supervivientes	p
<b>Enfermedades Cardiovasculares</b>	394 (50,6)	34 (43)	360 (51,4)	0,157
Insuficiencia cardíaca	330 (42,3)	26 (32,9)	304 (43,4)	0,118
Síndrome coronario agudo	43 (5,5)	4 (5)	39 (5,5)	0,900
Ictus	39 (5)	8 (10,1)	31 (4,4)	0,008
<b>Infecciones</b>	400 (52,1)	42 (53,2)	358 (52)	0,839
Infecciones respiratorias	289 (37,6)	33 (41,7)	256 (37,1)	0,371
Infecciones del tracto urinario	70 (9,1)	3 (3,7)	67 (9,7)	0,065
<b>Fracaso renal agudo</b>	309 (40,5)	43 (55,1)	266 (38,8)	0,005
Síndrome cardiorenal	155 (20,3)	15 (45,5)	140 (40,9)	0,615
<b>Hemorragias</b>	70 (9,2)	9 (11,5)	61 (8,9)	0,445

Tabla 13. Comparación de motivos de ingreso.

No se evidenciaron diferencias en los tipos de tratamientos antitrombóticos en uso, al ingreso, entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron: antiagregantes (23,6% vs 22,1%;  $p=0,773$ ), AVK (50% vs 46,6%;  $p=0,587$ ), HBPM (4,2% vs 2,2%;  $p=0,406$ ) y ACOD (2,8% vs 8,7%;  $p=0,082$ ). Tampoco se encontraron diferencias en las prescripciones de otros fármacos de la esfera cardiovascular (incluyendo beta-bloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, calcio antagonistas, diuréticos, estatinas, amiodarona, digoxina y nitratos).

### 5.8 Variables de salud relacionadas con la mortalidad intrahospitalaria

De todas las variables clínicas y de funcionalidad incluidas en el primer modelo de análisis de regresión logística multivariante, el grado de dependencia para las ABVD (evaluado a través del índice de Barthel) resultó ser la única variable predictora independiente de mortalidad intrahospitalaria global (por cualquier causa). El riesgo de mortalidad se incrementaba de acuerdo con el grado de dependencia, siendo el OR calculado para la dependencia total de 4,18 (IC 95% 2,09-8,34) en comparación con dependencia leve o no

dependencia ( $p < 0,001$ ). La tabla 14 muestra los resultados del análisis multivariante.

	Modelo I*			Modelo II**		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>Categorías Barthel</b>						
Dependencia leve o no dependencia	1			1		
Dependencia moderada	<b>2,39</b>	<b>1,15-4,97</b>	<b>0,019</b>	<b>2,34</b>	<b>1,10-4,96</b>	<b>0,026</b>
Dependencia grave	<b>2,62</b>	<b>1,19-5,78</b>	<b>0,017</b>	<b>2,93</b>	<b>1,31-6,58</b>	<b>0,009</b>
Dependencia total	<b>4,18</b>	<b>2,09-8,34</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,73</b>	<b>2,32-9,63</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sexo masculino</b>	1,36	0,95-2,80	0,074	1,66	0,96-2,89	0,070
<b>Ictus</b>				<b>3,55</b>	<b>1,41-8,90</b>	<b>0,007</b>
<b>Fracaso renal agudo</b>				<b>1,93</b>	<b>1,12-3,32</b>	<b>0,017</b>

\*Variables incluidas: edad, sexo, IB, deterioro cognitivo moderado-grave (GDS), puntuación en escala Pfeiffer, sarcopenia y fragilidad.

\*\* Variables incluidas: edad, sexo, IB, deterioro cognitivo moderado-grave (GDS), puntuación en escala Pfeiffer, sarcopenia, fragilidad, motivo de ingreso por ictus y diagnóstico al ingreso de fracaso renal agudo.

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

Tabla 14. Análisis multivariante de los factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria.

En el segundo modelo, en el que se incluyeron de forma adicional los motivos de ingreso, de nuevo el mayor determinante para la mortalidad intrahospitalaria resultó ser la puntuación en el índice de Barthel (IB). El OR ajustado para dependencia total fue de 4,73, (IC 95% 2,32-9,63),  $p < 0,001$ ; seguido los ingresos por ictus [OR 3,55, (IC 95% 1,41-8,90),  $p = 0,007$ ] y los ingresos por FRA [OR 1,93, (IC 95% 1,12-3,32),  $p = 0,017$ ].

Como análisis de sensibilidad se decidió repetir el segundo modelo de regresión incluyendo exclusivamente los 741 pacientes con diagnóstico de FANV previo a la hospitalización, obteniendo resultados similares. La puntuación del IB basal y los ingresos por ictus y FRA fueron los únicos determinantes con una relación estadísticamente significativa con la mortalidad intrahospitalaria. El OR ajustado para la dependencia total fue de 4,53 (IC 95% 2,17-9,41), para los ingresos por ictus de 4,73 (IC 95% 1,84-12,19) y para los ingresos por FRA de 1,89 (IC 95% 1,07-3,34).

La figura 3 muestra la prevalencia de mortalidad intrahospitalaria asociada a cada uno de

los factores predictores previamente identificados.

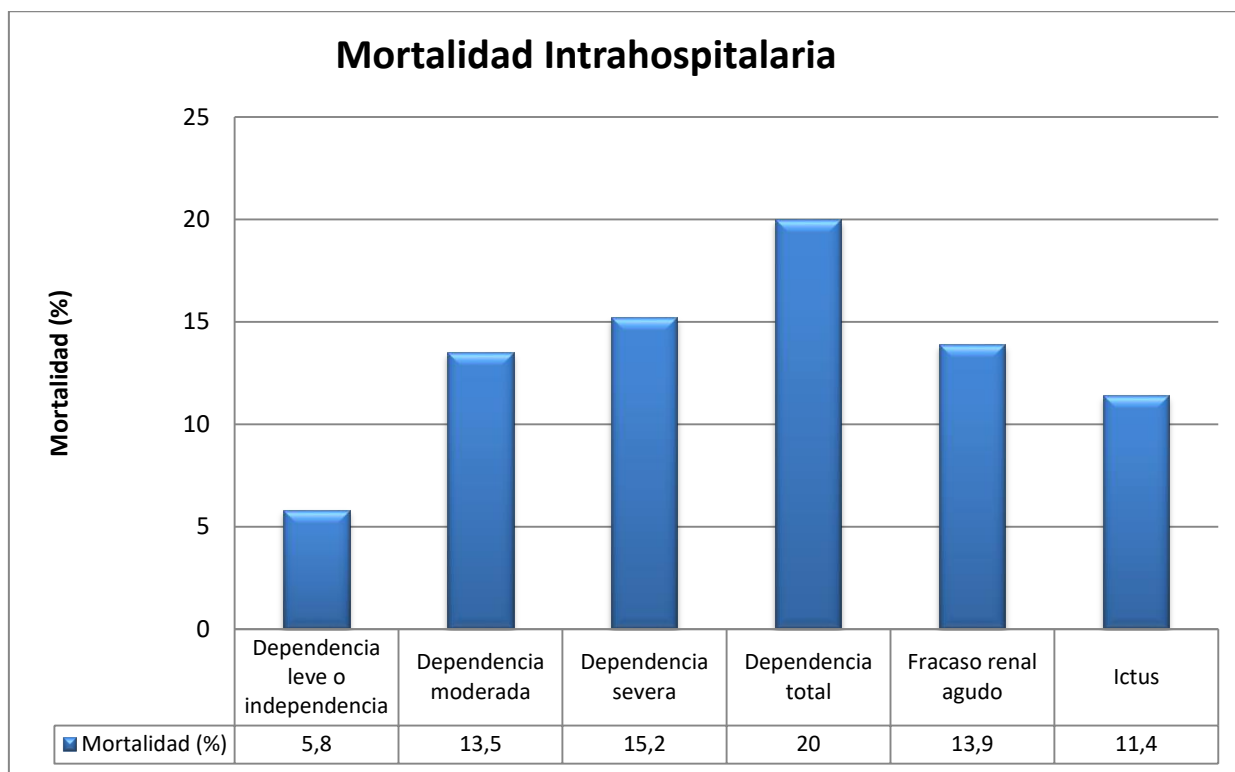


Figura 3. Prevalencia de mortalidad asociada a los factores predictores identificados.

## 5.9 Análisis de la fragilidad en pacientes ancianos hospitalizados con FANV

### 5.9.1 Características generales

En el sub-estudio realizado con la intención de evaluar la prevalencia e impacto de la fragilidad en la prescripción de fármacos anticoagulantes, se incluyeron exclusivamente aquellos pacientes de la muestra inicial de NONAVASC que dispusieran de una evaluación de la fragilidad realizada y con tratamiento al alta registrado. El diagrama del flujo del estudio se detalla en la figura 4.

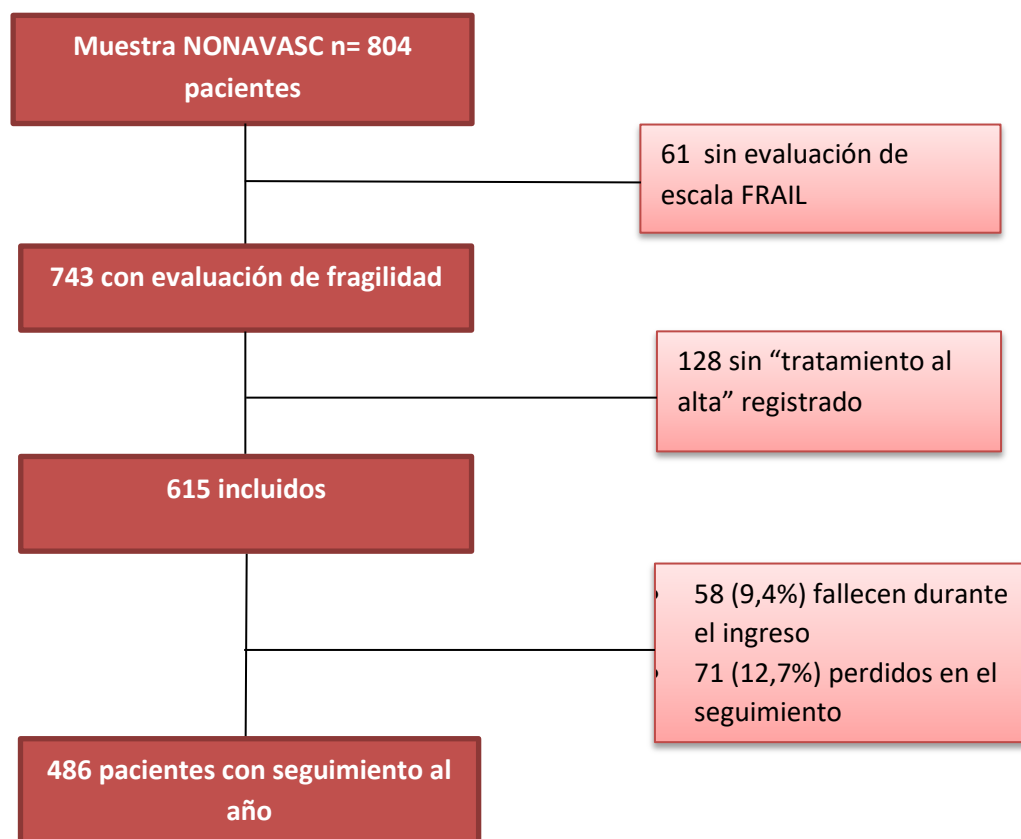


Figura 4. Diagrama de flujo de los pacientes del sub-análisis sobre la fragilidad.

En este sub-análisis se incluyeron un total de 615 pacientes. Los pacientes excluidos de la muestra inicial (por no disponer de evaluación de fragilidad y/o de tratamiento al alta) no presentaban diferencias estadísticamente significativas en relación a las variables de interés clínicas ni funcionales en comparación con sujetos incluidos.

La prevalencia de fragilidad en la muestra fue del 48,3%. El 42% fueron clasificados como pre-frágiles y el 9.8% como robustos.

En la tabla 15 se muestra una comparación en las características basales entre los pacientes frágiles y los no frágiles. Los pacientes frágiles presentaban un mayor riesgo trombótico y hemorrágico, evaluado por las escalas de CHA2DS2-VASc y HAS-BLED. Así mismo, presentaban una mayor prevalencia de todas las enfermedades

cardiovasculares. En particular la prevalencia de DM, IC, ictus, enfermedad arterial periférica y ERC fue significativamente superior.

	Total	FRÁGILES	NO FRÁGILES	P
<b>n (%)</b>	<b>615</b>	<b>297 (48,3)</b>	<b>318 (51,7)</b>	
Edad (años) (media $\pm$ DE)	85,23 $\pm$ 5,16	85,46 $\pm$ 5,05	85,01 $\pm$ 5,26	0,282
Sexo femenino	334 (54,3)	181 (60,9)	153 (48,1)	0,001
FA previa al ingreso	572 (93)	278 (93,6)	294 (92,5)	0,576
Tipo de FANV				0,450
Permanente	427 (77,4)	212 (78,5)	215 (76,2)	0,523
Persistente	33 (6)	18 (6,7)	15 (5,3)	0,253
Paroxística	92 (16,7)	40 (14,8)	52 (18,4)	0,504
Escala CHA2DS2-VASC	5,26 $\pm$ 1,37	5,62 $\pm$ 1,41	4,93 $\pm$ 1,24	< 0,0001
Escala HAS- BLED	2,64 $\pm$ 1,19	2,88 $\pm$ 1,20	2,41 $\pm$ 1,14	< 0,0001
<b>Factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares</b>				
Hipertensión	543 (88,3)	266 (89,6)	277 (87,1)	0,344
Diabetes	234 (38)	126 (42,4)	108 (34)	0,031
Dislipemia	252 (41,1)	125 (42,4)	127 (39,9)	0,540
Tabaquismo activo	21 (3,6)	11 (3,9)	10 (3,2)	0,324
Cardiopatía isquémica	140 (23,3)	68 (23,6)	72 (23,1)	0,877
Insuficiencia cardiaca	413 (67,2)	215 (72,4)	198 (62,3)	0,008
Enfermedad cerebrovascular	143 (23,3)	88 (29,6)	55 (17,3)	< 0,0001
Ictus	105 (17,1)	65 (21,9)	40 (12,6)	0,002
AIT	53 (8,6)	34 (11,4)	19 (6)	0,016
Arteriopatía periférica	83 (13,6)	51 (17,3)	32 (10,1)	0,009
Antecedentes de hemorragia	87 (14,1)	48 (16,2)	39 (12,3)	0,166
Enfermedad renal crónica <sup>a</sup>	276 (45,2)	155 (52,7)	121 (38,3)	< 0,0001
<b>Evaluación geriátrica integral</b>				
Puntuación CHARLSON	3.94 $\pm$ 2.58	4.67 $\pm$ 2.71	3.27 $\pm$ 2.26	< 0.0001
Clasificación CHARLSON <sup>b</sup>				<0.0001
Comorbilidad alta	420 (68,4)	228 (77)	192 (60,4)	<0.0001
Sin comorbilidad	106 (17,3)	29 (9,8)	77 (24,2)	<0.0001
Antecedentes de caídas	268 (27,8)	98 (33,8)	70 (22,2)	0,001
Nº de caídas en año previo	2,43 $\pm$ 2,03	2,52 $\pm$ 1,95	2,32 $\pm$ 2,14	0,554
Puntuación BARTHEL	66,00 $\pm$ 31,58	53,14 $\pm$ 30,07	77,94 $\pm$ 28,11	< 0,0001
Categorías BARTHEL <sup>c</sup>				< 0,0001
Dependencia grave o total	152 (24,8)	106 (35,9%)	46 (14,5%)	<0,0001
Dependencia moderada	88 (14,4)	61 (21,7%)	24 (7,5%)	<0,0001
Dependencia leve o independencia	373 (60,8)	125 (42,4%)	248 (78%)	<0,0001
Puntuación PFEIFFER	3,51 $\pm$ 3,03	4,06 $\pm$ 3,04	2,99 $\pm$ 2,93	<0,0001
Categorías PFEIFFER <sup>c</sup>				<0,0001
Deterioro cognitivo grave	77 (13,4)	43 (15,4%)	34 (11,4%)	0,162
Deterioro cognitivo leve-moderado	238 (41,3)	135 (48,4%)	103 (34,7%)	0,001
No deterioro cognitivo	261 (45,3)	101 (36,2%)	160 (53,9%)	<0,0001
Sarcopenia <sup>d</sup>	299 (49,8)	207 (72,4%)	92 (29,3%)	< 0,0001

Albúmina plasmática (g/dL)	3,47 ± 0,61	3,42 ± 0,67	3,51 ± 0,55	0,098
Éxitus durante el ingreso	58 (9,4)	37 (12,5%)	21 (6,6%)	0,013

Tabla 15. Comparación en características basales en relación a la fragilidad.

DE: desviación estándar. FA: fibrilación auricular. AIT: accidente isquémico transitorio. <sup>a</sup> FGE < 60 ml/min. <sup>b</sup> Categorías Charlson: comorbilidad alta (≥ 3 puntos). No comorbilidad (0-1 puntos). <sup>c</sup> Categorías Barthel: **dependencia** total-grave (IB ≤ 40), moderada (IB = 41-60) y leve o independencia (IB = 61-99). <sup>c</sup> Categorías Pfeiffer: deterioro grave (8-10 errores), leve-moderado (3-7 errores), normal (0-2 errores). <sup>d</sup> Escala SARC-F > 4 puntos.

La evaluación geriátrica integral realizada al ingreso mostró como, en comparación con los no frágiles, los sujetos frágiles presentaban mayores comorbilidades, más antecedentes de caídas, peores puntuaciones en el IB y mayor deterioro cognitivo y sarcopenia.

En relación a los motivos de ingreso, las infecciones urinarias y el FRA fueron más frecuentes entre los pacientes frágiles: 12,7% frente a 6.1% (p= 0.002) y 45.6% frente a 36% (p=0.017), respectivamente, sin encontrarse diferencias en el resto de motivos de ingreso.

#### 5.9.2 Influencia de la fragilidad en la prescripción de fármacos antitrombóticos y otros medicamentos de la esfera cardiovascular

Al ingreso, considerando solo los pacientes con diagnóstico previo de FANV, el 87,8% recibían algún tipo de tratamiento antitrombótico: el 69,8% anticoagulantes (80,6% AVK, 14,9% ACOD y 4.5% HBPM), el 17,9% AAG sólo y el 9,5% doble terapia.

No se objetivaron diferencias en la prescripción de fármacos antitrombóticos entre sujetos frágiles y no frágiles, aunque los pacientes frágiles recibían un número significativamente superior de medicamentos al día. (Tabla 16)

Tampoco se encontraron diferencias en los patrones de prescripción de otros medicamentos de la esfera cardiovascular (incluyendo beta-bloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, calcio antagonistas, diuréticos, estatinas, amiodarona, digoxina y nitratos).



	TOTAL	FRÁGILES	NO FRÁGILES	P
<b>Tratamiento al ingreso</b>				
n (%)	547	263 (48,1)	284 (51,9)	
Nº de principios activos al día	8,54 ± 3,47	9,06 ± 3,54	8,05 ± 3,34	0,001
Nº de comprimidos al día	9,67 ± 4,55	10,51 ± 4,81	8,91 ± 4,16	< 0,0001
Tratamiento antitrombótico	480 (87,8)	229 (87,1)	251 (88,4)	0,641
Solo Antiagregación	98 (17,9)	51 (19,4)	47 (16,5)	0,386
Anticoagulantes	382 (69,8)	178 (67,7)	204 (71,8)	0,310
AVK	308 (56,3)	141 (53,6)	167 (58,8)	0,221
ACOD	57 (10,4)	26 (9,9)	31 (10,9)	0,694
HBPM	17 (3,1)	11 (4,2)	6 (2,1)	0,163
Doble terapia	52 (9,5)	25 (9,5)	27 (9,5)	1,000
No trombopprofilaxis	67 (12,2)	34 (12,9)	33 (11,6)	0,641

Tabla 16. Distribución de las estrategias antitrombóticas al ingreso.

Los resultados de la comparación de estrategias antitrombóticas al ingreso entre pacientes que fallecen durante la hospitalización y aquellos que sobreviven, según su estatus de fragilidad, se muestra en la tabla 17.

	Total	Pacientes fallecidos	Pacientes supervivientes	P
<b>Sujetos FRÁGILES</b>				
n (%)	282 (48)	37 (13,1)	245 (86,9)	0,011
Tratamiento antitrombótico	240 (85,1)	31 (83,8)	209 (85,3)	0,808
Solo Antiagregación	59 (20,9)	8 (21,6)	51 (20,8)	0,911
Anticoagulantes	181 (64,2)	23 (62,2)	158 (64,5)	0,783
AVK	142 (50,4)	18 (48,6)	124 (50,6)	0,824
ACOD	27 (9,6)	2 (5,4)	25 (10,2)	0,355
HBPM	12 (4,3)	3 (8,1)	9 (3,7)	0,213
Doble terapia	25 (8,9)	4 (10,8)	21 (8,6)	0,655
No trombopprofilaxis	42 (14,9)	6 (16,2)	36 (14,7)	0,808
<b>Sujetos NO FRÁGILES</b>				
n (%)	305 (52)	21 (6,9)	284 (93,1)	0,011
Tratamiento antitrombótico	262 (85,9)	18 (85,7)	244 (85,9)	0,980
Solo Antiagregación	57 (18,7)	6 (28,6)	51 (18)	0,229
Anticoagulantes	205 (67,2)	12 (57,1)	193 (68)	0,308
AVK	168 (55,1)	12 (57,1)	156 (54,9)	0,844
ACOD	31 (10,2)	0 (0)	31 (10,9)	0,110
HBPM	6 (2)	0 (0)	6 (2,1)	0,501
Doble terapia	27 (8,9)	1 (4,8)	26 (9,2)	0,494
No trombopprofilaxis	43 (14,1)	3 (14,3)	40 (14,1)	0,980

Tabla 17. Comparación de estrategias antitrombóticas al ingreso entre pacientes que fallecen y aquellos que sobreviven al ingreso según el estatus de fragilidad.

Durante la hospitalización, 58 (9,4%) pacientes fallecieron (12,5 % frágiles vs 6,6% no frágiles,  $p=0,01$ ), sobreviviendo por tanto 557 pacientes. De estos últimos, el 69,8% recibieron al alta hospitalaria una prescripción de anticoagulantes: 67,9% AVK, 21,1% ACOD y 11% HBPM. Se prescribió solo AAG al 13,3% y doble terapia al 9,7%. El porcentaje de pacientes sin tratamiento antitrombótico ascendió hasta el 16,9%, debido a la reducción del uso de los antiagregantes. (Tabla 18).

	TOTAL	FRÁGILES	NO FRÁGILES	P
<b>Tratamiento al alta</b>				
n (%)	557	260 (46,7)	297 (53,3)	
Nº de principios activos al día	8,95 ± 3,34	9,42 ± 3,36	8,53 ± 3,27	<b>0,002</b>
Nº de comprimidos al día	10,33 ± 4,45	11,08 ± 4,53	9,67 ± 4,27	<b>&lt;0,0001</b>
Tratamiento antitrombótico	463 (83,1)	212 (81,5)	251 (84,5)	0,350
Solo Antiagregación	74 (13,3)	39 (15)	35 (11,8)	0,265
Anticoagulantes	389 (69,8)	173 (66,5)	216 (72,7)	0,112
AVK	<b>264 (47,4)</b>	<b>111 (42,7)</b>	<b>153 (51,5)</b>	<b>0,037</b>
ACOD	82 (14,7)	40 (15,4)	42 (14,1)	0,680
HBPM	43 (7,7)	22 (8,4)	21 (9,7)	0,735
Doble terapia	54 (9,7)	21 (8,1)	33 (7)	0,227
No trombopprofilaxis	94 (16,9)	48 (18,5)	46 (15,5)	0,350

Tabla 18. Distribución de las estrategias antitrombóticas al alta.

La prescripción de anticoagulantes AVK al alta fue menor en pacientes frágiles: 42,7% vs 51,5% (OR 0,70, IC 95% 0,50-0,98,  $p=0,037$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias, en relación al estatus de fragilidad, en las prescripciones de las otras estrategias antitrombóticas: como en la “solo AAG” (OR 1,32, IC 95% 0,80-2,15) o en la “no trombopprofilaxis” (OR 1,23, IC 95% 0,79-1,92).

Los patrones de prescripción de antitrombóticos al alta en el subgrupo de pacientes en los que la FANV se diagnostica durante la hospitalización se muestran en la tabla 19.

	TOTAL	FRÁGILES	NO FRÁGILES	P
<b>Pacientes con diagnóstico de FA durante el ingreso</b>				
n (%)	40	18 (45)	22 (55)	
Tratamiento antitrombótico	480 (87,8)	229 (87,1)	251 (88,4)	0,641
Solo Antiagregación	8 (20)	2 (11,1)	6 (27,3)	0,204
Anticoagulantes	24 (60)	12 (66,7)	12 (54,5)	0,436
AVK	19 (47,5)	8 (44,4)	11 (50)	0,726
ACOD	4 (10)	3 (16,7)	1 (4,5)	0,204
HBPM	1 (2,5)	1 (5,6)	0 (0)	0,263
Doble terapia	4 (10)	2 (11,1)	2 (9,1)	0,832
No tromboprolaxis	8 (20)	4 (22,2)	4 (18,2)	0,751

Tabla 19. Distribución de las estrategias antitrombóticas al alta en pacientes con diagnóstico de FANV durante la hospitalización.

### 5.10 Análisis de los factores relacionados con la prescripción de anticoagulantes al alta hospitalaria

En el análisis univariante, la edad, la FA paroxística, el antecedente de síndrome coronario agudo y las puntuaciones superiores en las escalas de CHADS2-VAS y HAS-BLED se asociaron de forma estadísticamente significativa con la prescripción de fármacos anticoagulantes al alta. De las variables incluidas en la valoración geriátrica integral, las puntuaciones bajas en el IB, las puntuaciones elevadas en la escala de Pfeiffer y la sarcopenia se asociaron con una menor probabilidad de prescripción de anticoagulantes.

A la hora de realizar el análisis multivariante, basándonos en estudios previos (16, 38) a pesar de no haber encontrado diferencias significativas, decidimos ajustar el modelo por el grado de comorbilidad, evaluado a través de la escala de Charlson.

El deterioro cognitivo (escala Pfeiffer) y la sarcopenia perdieron su significación estadística. El IB resultó el único parámetro de funcionalidad que se confirmó como predictor independiente de la prescripción de anticoagulantes al alta. El OR para el grado de dependencia grave o total fue de 0,44 (IC 95% 0,23-0,82, p=0,01). (Tabla 20)

Variables	Anticoagulación		No anticoagulación		Análisis univariante		Análisis multivariante	
	n (%)	media (± DE)	n (%)	media (± DE)	OR (IC 95%)	P valor	ORa (IC 95%)	P valor
Sexo masculino	184	(47.3)	68	(40.5)	1.32 (0.91-1.90)	0.137	1.45 (0.85-2.48)	NS
Edad (años)	84.58	± 5.03	86.35	± 5.34	0.93 (0.90-0.97)	<0.001	0.95 (0.91-0.99)	0.049
FA paroxística	49	(13.8)	43	(23.1)	1.76 (1.11-2.7)	0.014	0.41 (0.22-0.74)	0.003
SCA	80	(26.6)	14	(8.5)	2.80 (1.53-5.10)	0.001	2.20 (1.08-4.48)	0.029
Puntuación CHADS2-VASC	5.35	± 1.39	5.11	± 1.33	1.13 (0.99-1.29)	0.065	1.45 (1.16-1.81)	0.001
Puntuación HAS BLED	2.54	± 1.19	2.77	± 1.17	0.84 (0.73-0.98)	0.034	0.74 (0.60-0.91)	0.005
Índice de Charlson	3.94	± 2.60	3.85	± 2.57	1.01 (0.94-1.08)	0.682	0.90 (0.81-1.00)	NS
Índice de Barthel	72.25	± 28.40	56.58	± 33.93	1.17 (1.10-1.24)*	<0.001	1.17 (1.05-1.31)*	0.005
Puntuación Pfeiffer	2.95	± 2.70	4.12	± 3.27	0.87 (0.82-0.93)	<0.001	0.98 (0.89-1.08)	NS
Fragilidad	173	(44.5)	87	(51.8)	0.74 (0.51-1.07)	0.112	0.93 (0.55-1.57)	NS
Sarcopenia	164	(42.8)	96	(60)	0.49 (0.34-0.72)	<0.001	0.92 (0.54-1.49)	NS
Historia de caídas	112	(29.5)	49	(31.6)	0.90 (0.60-1.35)	0.625	-	-

FA: fibrilación auricular. SCA: síndrome coronario agudo. OR: odds ratio. OR: OR ajustado . NS: no significativo.

\* OR calculado para cada variación de 10 puntos de la puntuación del índice de Barthel.

Tabla 20. Factores asociados con la prescripción de fármacos anticoagulantes al alta hospitalaria.

La fragilidad no se identificó como un factor predictor significativo para la prescripción de anticoagulantes en el análisis univariante (OR 0,74, IC 95% 0,51-1,07) ni en el multivariante (OR ajustado 0,93, IC 95% 0,55-1,57). Sin embargo, la probabilidad de recibir estos fármacos, disminuía 0,89 (IC 95% 0,77-1,03) veces por cada punto de incremento en la puntuación en la escala FRAIL.

Con la intención de confirmar estos hallazgos, realizamos un análisis de sensibilidad evaluando la relación entre la prescripción de anticoagulantes al alta y la variable fragilidad codificada como una escala de tres categorías (frágiles, pre-frágiles y robustos), siendo esta última la categoría de referencia. Los resultados obtenidos fueron concordantes: el OR de la categoría “pre-frágiles” fue de 1,17 (IC 95% 0,65-2,12) y el de los “frágiles” de 0,75 (IC 95% 0,42-1,34).

De entre los pacientes con diagnóstico previo a la hospitalización de FANV, anticoagulados al ingreso, que no fallecieron durante la hospitalización, el 11,2% (39) fueron dados de alta sin tratamiento anticoagulante.

La fragilidad no se asoció de una forma significativa con la retirada de la anticoagulación. Tampoco se objetivaron diferencias en la prevalencia de fragilidad cuando se compararon los pacientes que permanecieron anticoagulados con los sufrieron la retirada de este tratamiento (43,5% vs 53,8%,  $p=0,221$ ).

De entre los pacientes no anticoagulados al ingreso, 57 (33,5%) iniciaron anticoagulación al alta. La prevalencia de fragilidad fue similar entre los sujetos que iniciaron el tratamiento y los que se mantuvieron sin el (47,4% vs 51,3%,  $p=0,481$ ).

### **5.11 Evolución tras un año de seguimiento**

Durante el periodo de seguimiento de un año se perdieron un total de 71 pacientes (12,7%), de los cuales el 40,8% eran frágiles. Se registraron, por tanto, datos de 486 pacientes.

Los pacientes perdidos no presentaban diferencias en ninguna de las variables clínicas ni funcionales estudiadas en comparación con los que sí realizaron el seguimiento.

Durante el año de seguimiento, 161 pacientes fallecieron (33,1%). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier indicaron que los pacientes frágiles presentaban una probabilidad mayor de fallecer en comparación con los no frágiles (Log Rank Mantel-Cox 17,79, 1 df,  $p < 0,001$ ) como puede observarse en la figura 5.

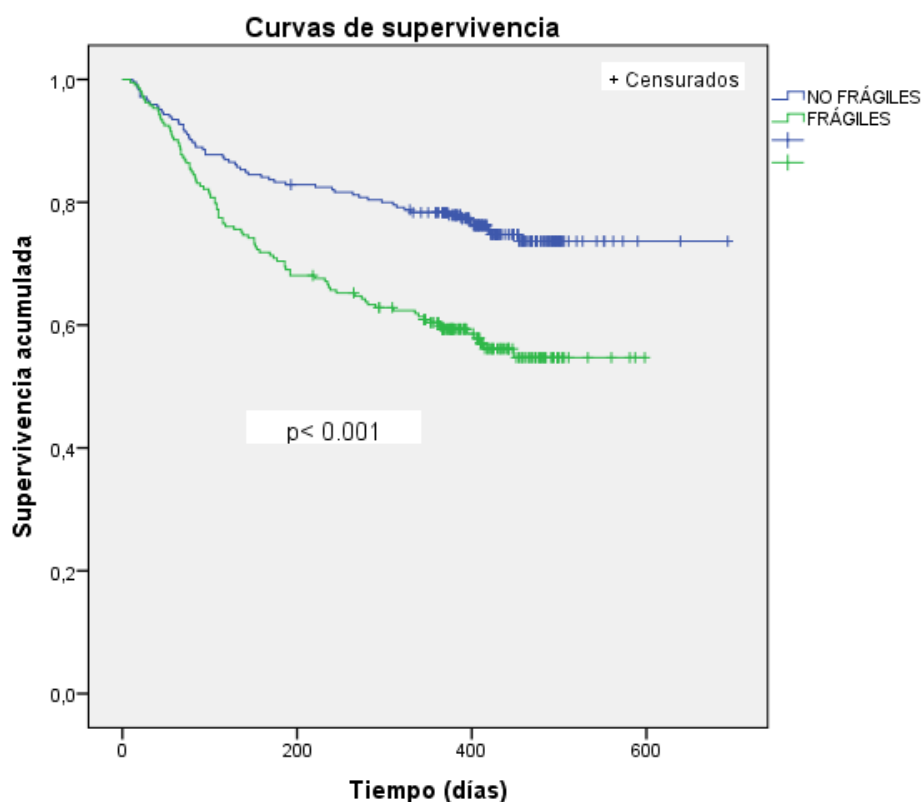


Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo al estatus de fragilidad.

El análisis de regresión de Cox evidenció que los pacientes frágiles tenían casi el doble de riesgo de mortalidad por cualquier causa durante el año de seguimiento (HR 1,99, IC 95% 1,43-2,76) en comparación con los no frágiles.

De los pacientes que fallecieron, el 22,4% no recibieron tromboprofilaxis al alta, el 19,9% recibieron sólo AAG al alta y el 57,7% recibieron anticoagulantes al alta.

El análisis estratificado por uso de fármacos anticoagulantes mostró cómo la asociación entre la fragilidad y la mortalidad era particularmente relevante en pacientes anticoagulados (35,7% vs 20,1%, Log Rank Mantel-Cox 17,54, 1 df,  $p < 0,001$ ), mientras que en el grupo de no anticoagulados, las diferencias en las tasas de supervivencia no resultaron estadísticamente significativas (53,2% vs 40,9%, Log Rank Mantel-Cox 2,07, 1 df,  $p = 0,150$ ). (Figuras 6A y 6B)

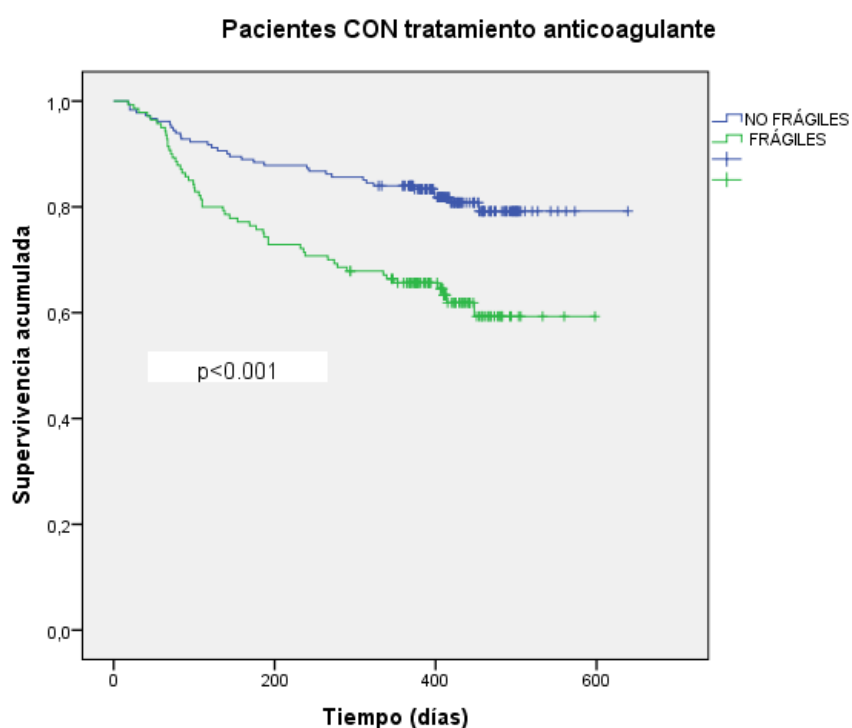


Figura 6A. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo al estatus de fragilidad en pacientes anticoagulados.

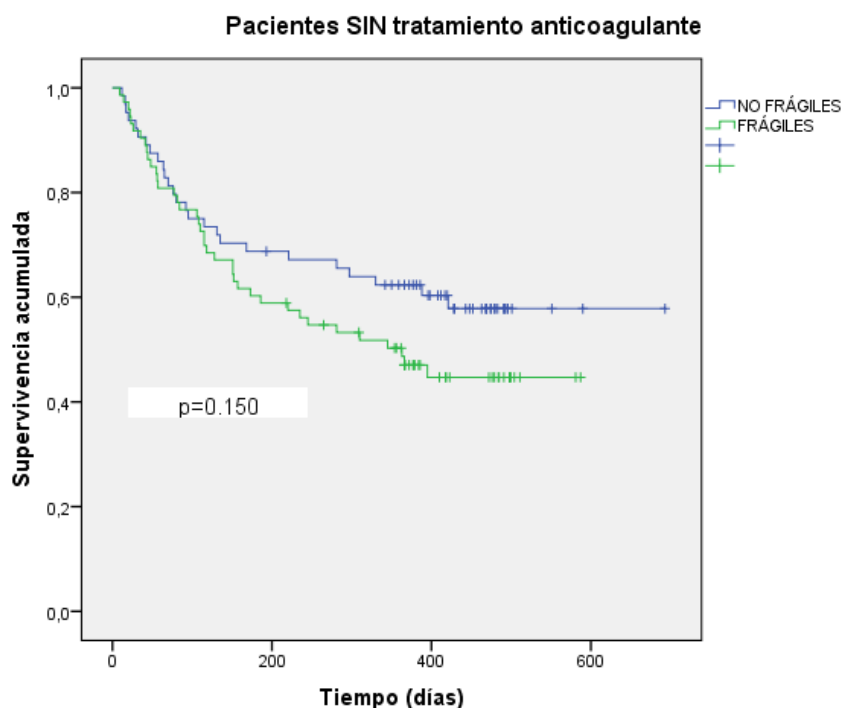


Figura 6B. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo al estatus de fragilidad en pacientes anticoagulados.

Tras un año de seguimiento, sobrevivieron 325 pacientes (66.9%): el 13,8% habían sido dados de alta sin tratamiento antitrombótico, el 76,9% se fueron anticoagulados y el 21,2% sólo antiagregados.

La mortalidad al año de los pacientes no anticoagulados al alta fue significativamente mayor: 47,6% vs 27,1%,  $p < 0,001$  [OR= 2,43 (1,62-3,65)].

Se registraron un total de 19 complicaciones trombóticas durante el seguimiento: 10 ictus cardioembólicos, 3 ictus trombóticos, 3 ictus de etiología indeterminada y 3 AIT. La incidencia global de complicaciones trombóticas fue de 4,1%. La incidencia de ictus entre los pacientes anticoagulados fue de 3%, sin encontrarse diferencias entre frágiles y no frágiles (2,7% vs 3,2%,  $p=0,79$ ). La incidencia ictus entre los pacientes sin antitrombóticos fue de 6,5% y en los antiagregados 7,3%.



Las diferencias encontradas en la incidencia de ictus según el tratamiento antitrombótico al alta no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,173$ ).

Se registraron 55 eventos hemorrágicos, siendo la incidencia global un 11,8%. El 69,1% de ellos ocurrieron en pacientes anticoagulados, el 21,8% en pacientes sólo antiagregados y el 9,1% en pacientes sin tratamiento antitrombótico. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de complicaciones hemorrágicas según la terapia antitrombótica al alta ( $p=0,480$ ).

El 70,9% de las hemorragias se consideraron como sangrados mayores. Entre los pacientes que recibían anticoagulantes, la incidencia de sangrado mayor fue de 7,9%, sin encontrarse diferencias entre frágiles y no frágiles (7,5% vs 8,1%,  $p=0,84$ ). La incidencia de sangrado mayor en los pacientes antiagregados fue de 5,5%, sin diferencias significativas en comparación los anticoagulados ( $p=0,241$ ).

# DISCUSIÓN

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Características generales de la cohorte del registro NONAVASC

El estudio NONAVASC permitió la evaluación de las características de los pacientes con FANV mayores de 75 años que ingresan en los servicios de MI españoles.

Los participantes provenían de 36 provincias distintas, con representación de todas las Comunidades Autónomas españolas, salvo Ceuta y Melilla. Participaron investigadores de 65 hospitales, cubriendo desde hospitales comarcales hasta grande complejos asistenciales y hospitales de tercer nivel. Por ello, consideramos que la muestra es representativa de la vida real a nivel nacional.

Nuestros datos identifican una población con una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, similar a la encontrada en otros estudios previos realizados en nuestro medio (2, 21, 44).

Los pacientes presentaban una edad media muy elevada (85 años). A pesar de ello, la mayoría de ellos residían en su domicilio (89,3%), más de la mitad eran independientes o levemente dependientes para las ABVD y en el 46% tenían unas funciones cognitivas perfectamente conservadas.

El perfil clínico de los pacientes ancianos con FANV atendidos en servicios de Medicina Interna a nivel nacional, se ha ido definiendo a través de varias publicaciones recientes como el estudio Esparta y el estudio Aladin (60, 61). Éstos incluyeron información de pacientes atendidos tanto en hospitalización como en consultas externas de Medicina Interna (Esparta) y de pacientes atendidos en consultas externas de Medicina Interna (35,3%) y Neurología (64,7%)(Aladin).

La prevalencia de los factores de riesgo vascular, de las enfermedades cardiovasculares (IC, ERC y cardiopatía isquémica) y las puntuaciones de CHADS-VASC y HAS-BLED descritas en estos estudios son similares a las nuestras. La diferencia más destacable es que, a pesar de presentar comorbilidades similares (puntuación media de Charlson de NONAVASC 3,97 ( $\pm 2,6$ ), ESPARTA 2,7 ( $\pm 1,9$ ) y ALADIN 2,0 ( $\pm 1,6$ )); los pacientes que necesitan hospitalización presentan un peor estado funcional basal en comparación

con aquellos que son atendidos en consultas externas. En particular, el porcentaje de pacientes dependientes graves fue de 24,5% en NONAVASC, 6,7% en ESPARTA y 4% en ALADIN y de deterioro cognitivo moderado-grave de 13,5% en NONAVASC y de 3,2% en ALADIN.

## **6.2 Evaluación de las estrategias antitrombóticas al ingreso**

De forma global, los pacientes ancianos, presentan un incremento tanto del riesgo de ictus como de sangrado. Sin embargo, los resultados del registro NONAVASC destacan un significativa carga trombotica con una puntuación media de la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC de 5,18 puntos, asociada a un riesgo hemorrágico moderado-alto (puntuación media de HAS-BLED de 2,65 puntos). Estos hallazgos, similares a los publicados del registro BAF en nonagenarios(62), contrastan con la tasa de anticoagulación oral observada al ingreso del 65,9%. Ésta es claramente insuficiente, si bien algo superior a la encontrada en otras series de pacientes ancianos que se encontraban entre el 32% y 59% (2, 63, 64).

Al ingreso, el 13,8% de los pacientes no recibía ningún tratamiento antitrombótico, y de los tratados, un 17,8% estaba recibiendo únicamente antiagregantes. Esta cifra, aunque menor a la hallada en estudios similares realizados en MI(2), confirma un uso extendido de la AAG como estrategia antitrombótica en los ancianos con FANV a pesar de contrastada eficacia y seguridad de la ACO en esta población(9, 65). Incluso habiéndose confirmado un mayor beneficio clínico neto de la ACO en estos sujetos en comparación con personas de menor edad(66).

De hecho, el beneficio relativo de la AAG, a diferencia de lo que ocurre con la anticoagulación, disminuye con la edad(13) y de forma consecuente, las guías actuales de práctica clínica no recomiendan su uso como una alternativa aceptable a la ACO en los pacientes ancianos(4).

Los pacientes de nuestro estudio que no recibían ningún tratamiento antitrombótico (13,8%) tenían una FA de menor tiempo de evolución. Este dato probablemente indica que cuando el diagnóstico de la FANV se realiza en edades más

avanzadas, se evita administrar tratamiento antitrombótico. Diversos estudios previos comparten este hallazgo, probando la relación entre la edad cronológica y la menor utilización de tratamientos antitrombóticos y en particular de anticoagulantes (63, 67). De hecho, nuestros resultados evidencian cómo las edades más avanzadas y el diagnóstico de la FANV en el año previo al ingreso se asociaron con una mayor probabilidad de recibir AAG frente a ACO.

Así mismo, los pacientes sin tratamiento antitrombótico tenían una mayor prevalencia de dependencia grave o total. Este hallazgo es compatible con una buena práctica clínica y se explica por la existencia de un escaso margen para la prevención de incapacidad y mejora de expectativa de vida, determinadas por un avanzado deterioro funcional. En esta situación, el objetivo de los cuidados médicos debería ser paliativo y centrarse en aspectos de calidad y no cantidad de vida, de modo similar a lo que ocurre en los casos de demencia avanzada(68).

Los pacientes con FA permanente recibían en mayor medida anticoagulantes frente a los pacientes con FA persistente y paroxística, de forma similar a otros estudios nacionales(21, 44), a pesar de las recomendaciones actuales en las que se especifica que la indicación de la anticoagulación debe de ser independiente del tipo de FA(4).

Otro hallazgo relevante fue la asociación entre las puntuaciones elevadas en la escala HAS-BLED y un mayor uso de AAG, a pesar de la evidencia de que ésta no disminuye el riesgo de hemorragia mayor frente a la anticoagulación(9).

El riesgo hemorrágico es uno de los principales limitantes para la prescripción de ACO(69) y sigue siendo una de las justificaciones por las que se opta erróneamente por AAG.

De forma similar, los antecedentes de caídas y de hemorragia previa son dos factores que suelen asociarse, no siempre de forma adecuada, con menor prescripción de antitrombóticos(69), sin embargo en nuestro estudio no confirmamos esta asociación.

Sí evidenciamos, como era esperable, que los pacientes con un diagnóstico previo de SCA recibían con más frecuencia AAG, dada la indicación formal de los mismos por enfermedad vascular coronaria.

### **6.3 Análisis de la mortalidad intrahospitalaria**

Los hallazgos más relevante del sub estudio de mortalidad intrahospitalaria fueron que uno de cada diez ancianos con FANV hospitalizados por cualquier causa en servicios de Medicina Interna fallece durante el ingreso y que la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria, previamente a la hospitalización, es el mejor predictor para identificar a los pacientes con mayor riesgo.

La asociación entre FA y la mortalidad ha sido extensamente estudiada. Datos extraídos del estudio de Framingham demostraron que los pacientes con FA presentaban incrementos del riesgo de mortalidad global de 1,5 veces en hombres y 1,9 veces en mujeres, tras ajustar por comorbilidades cardiovasculares asociadas (70). Así mismo, el estudio de la cohorte nacional sueca de casos y controles mostró como la mortalidad por cualquier causa de los pacientes con FA incidente fue superior a la de los controles, especialmente durante el primer año tras el diagnóstico(71).

Los resultados comunicados de mortalidad intrahospitalaria de pacientes con FANV son más escasos y variados. En un estudio retrospectivo francés realizado a nivel nacional con pacientes con FA y una media de 78 años de edad, el 9,4% de los mismos fallecen durante la hospitalización(72), resultados muy similares a los encontrados en nuestra muestra de NONAVASC con pacientes más ancianos. Por el contrario, un estudio prospectivo griego con pacientes más jóvenes, comunicó una mortalidad intrahospitalaria muy baja (0,8%)(73). Este contraste tan marcado con nuestros hallazgos puede explicarse por las diferencias presentes entre nuestras muestras: la edad media de los pacientes griegos fue de 71 años, con una media de duración del ingreso de 2 días y con menos comorbilidades (puntuación media de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC de 3 puntos, antecedentes de IC en el 39,9%, ERC en el 10% de la muestra, etc...). Finalmente, otro estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con FA en Qatar entre 1991 y 2010 (con una media de edad de

54,5 años para los hombres y 59 años para las mujeres) reportó una mortalidad intrahospitalaria en torno al 4%(29).

Las importantes diferencias en las características basales de los pacientes incluidos en los estudios previamente mencionados no nos permiten realizar comparaciones directas con nuestros resultados. En cualquier caso, la tasa de mortalidad intrahospitalaria evidenciada en nuestro estudio con pacientes ancianos con FANV, dobló la tasa global de mortalidad descrita en pacientes ancianos hospitalizados ( con y sin FANV) del estudio REPOSI(23). Lo que refuerza, una vez más, la identificación de la FANV como un factor predictor de complicaciones.

En nuestra cohorte, la situación funcional al ingreso, evaluada mediante el IB, es el mejor predictor de la mortalidad intrahospitalaria.

Nuestros resultados son difíciles de comparar puesto que ninguna de las investigaciones previamente realizadas en FA se habían focalizado en pacientes muy ancianos ni habían incluido una valoración geriátrica integral.

El deterioro funcional y la dependencia física han sido identificados como factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes ancianos, de una forma más influyente que las comorbilidades u otros parámetros de laboratorio(74, 75). Así mismo, la dependencia para realizar las ABVD, se ha asociado con una mortalidad mayor tanto a corto (90 días) como largo plazo (1 y 2 años) en pacientes ancianos hospitalizados(24, 76, 77). Del mismo modo que el IB, y en particular la dependencia total o grave ( $IB \leq 40$ ), se han asociado a una mayor mortalidad intrahospitalaria en pacientes ancianos ingresados por cualquier causa en servicios de Medicina Interna y Geriátrica(23, 78), también en nonagenarios(79).

Es importante resaltar que en nuestra muestra de pacientes ancianos hospitalizados con FANV, de forma diversa de lo que inicialmente podríamos haber esperado, el estatus funcional resultó ser el predictor más importante de mortalidad intrahospitalaria por delante de otros factores como el riesgo trombótico y hemorrágico, la severidad de las patologías crónicas, los tratamientos recibidos o los parámetros de

laboratorio. Estos hallazgos sustentan el uso del índice de Barthel, de sencilla y rápida aplicación, como una herramienta clave para la estratificación pronóstica de los pacientes ancianos que ingresan con FANV en servicios de Medicina Interna.

Comorbilidades relevantes en los pacientes geriátricos como la fragilidad, la sarcopenia o el deterioro cognitivo, se asociaron inicialmente con la mortalidad, pero perdieron la significación en el análisis multivariante. Este hallazgo sugiere que, en nuestra muestra, el IB aporta una evaluación más global de la funcionalidad.

Creemos que al evaluar de forma simultánea múltiples variables funcionales que examinan aspectos similares desde distintos ángulos (las cuales con mucha frecuencia están presentes de forma simultánea) éstas perdieron su significación estadística debido a la colinealidad.

El otro aspecto fundamental identificado como predictor de mortalidad intrahospitalaria fue la influencia de la patología aguda. En particular los pacientes ingresados por ictus o fracaso renal agudo tuvieron un riesgo significativamente superior de fallecer durante el ingreso. Esta asociación ya había sido previamente identificada en varios estudios(29, 72, 80).

Por el contrario, la influencia del género en la mortalidad intrahospitalaria es controvertida. Nuestros resultados no muestran diferencias entre ambos sexos. En el estudio de Khairallah y colaboradores se evidenció un mayor riesgo de mortalidad asociado al sexo masculino(80), al igual que en el estudio con pacientes de Qatar(29). Por el contrario, en la cohorte sueca encontraron un riesgo superior en mujeres.

Otros factores previamente relacionados con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con FANV han sido la edad (28, 29, 72), el cáncer (71, 72), la diabetes mellitus (29), la enfermedad renal crónica (29, 71) y el shock cardiogénico(29). En nuestro estudio, todos ellos han sido evaluados, excepto el shock cardiogénico, sin encontrar relaciones significativas.



La información respecto a la influencia del uso de anticoagulantes en la mortalidad intrahospitalaria de pacientes con FA es muy limitada. En nuestro estudio no encontramos diferencias, independientemente del subtipo de fármaco que estuviesen recibiendo, aunque sí encontramos una tendencia de un mayor uso de ACOD en los pacientes que sobrevivieron. Creemos que no se llegó a alcanzar la significación estadística probablemente debido al pequeño tamaño muestral (sólo 61 pacientes recibían ACOD) o a un sesgo de selección, por lo que esta línea de investigación debería seguir siendo evaluada en futuros estudios.

#### **6.4 Evaluación de las estrategias antitrombóticas al alta**

El porcentaje de pacientes que recibieron una prescripción de anticoagulantes orales al alta fue del 62%. Como se ha comentado previamente, los datos de prescripción de ACO en ancianos varían entre un 32% y un 59% (63, 64). Nuestros resultados, aunque algo superiores, fueron similares a los encontrados en otros estudios de pacientes hospitalizados (15, 38, 81).

En el análisis univariante la fragilidad se asoció con una menor prescripción de AVK al alta. Sin embargo, esta asociación no se confirmó en el análisis multivariante.

Los factores que fueron identificados como predictores independientes de una menor probabilidad de recibir anticoagulantes al alta fueron la edad, las puntuaciones más elevadas en la escala de HAS-BLED, la FA paroxística y la dependencia funcional (evaluada mediante el IB). Por el contrario, las puntuaciones superiores en la escala CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y el antecedente de SCA se asociaron a un mayor uso de anticoagulantes.

Estos resultados, son similares a los comunicados previamente en la literatura, en los que las escalas de CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED han sido identificadas como predictoras de la prescripción de ACO (15, 16, 38, 82).

La asociación de la FA paroxística con una menor probabilidad de recibir anticoagulantes también había sido identificada en estudios anteriores (16, 83) y

concuera con los resultados del análisis de los tratamientos al ingreso. Este hallazgo podría deberse a una percepción por parte de los médicos prescriptores de un menor riesgo trombótico asociado a este tipo de FA, aunque las diferencias en el riesgo de ictus no hayan sido confirmadas de forma consistente y como se ha comentado previamente, las recomendaciones actuales de práctica clínica explícitamente indican que la prescripción de los anticoagulantes debe basarse en los factores de riesgo y no en el tipo o duración de la FA (4).

Del mismo modo, objetivamos como la edad cronológica fue un factor predictor de la prescripción de anticoagulantes. Este hallazgo ya había sido comunicado previamente en la literatura (15, 16, 38, 84). Considerando la edad media de 85 años de nuestra muestra, este resultado indica que los pacientes más añosos, y por tanto con menor esperanza de vida, podrían no ser considerados como candidatos adecuados para el tratamiento anticoagulante.

Respecto al tipo de fármaco anticoagulante indicado al alta, los más utilizados continuaron siendo los AVK, aunque en un porcentaje inferior al encontrado al ingreso. De modo consecuente, entre los anticoagulados al alta, el porcentaje de pacientes con prescripción de ACOD se incrementó del 14,9% al 21%. Teniendo en cuenta que el BCN de los AVK depende del tiempo en rango terapéutico (TRT)(85) y que múltiples estudios nacionales sobre la calidad de la anticoagulación con AVK establecen que, aproximadamente, sólo un 50% de los pacientes tienen un TRT adecuado(86, 87), el porcentaje de uso de ACOD parece escaso.

La eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes ancianos con FANV se ha corroborado como no inferior o superior a los AVK, siendo especialmente convenientes en aquellos pacientes con riesgo de caídas (y por tanto de hemorragia intracraneal) y aquellos con polifarmacia(88, 89).

Una posible explicación para la infrautilización de los ACOD, podría deberse a que los datos corresponden al año 2014, sólo 3 años después de la comercialización de los mismos y también, al menos en parte, a las restricciones administrativas para la prescripción de los mismos en España.

En relación a los pacientes sin anticoagulación, la proporción de sujetos con prescripción exclusiva de AAG al alta (13,3%) fue menor que la encontrada al ingreso (17.9%), mientras que el porcentaje de pacientes con ACOD y el de aquellos sin tromboprofilaxis se incrementaron.

Esta variación podría mostrar una progresiva concienciación por parte de los médicos internistas para la retirada de la AAG como estrategia antitrombótica en los ancianos. Nuestros resultados son similares (o levemente mejores) a los encontrados en otros estudios europeos (2, 15, 16). En cualquier caso, a pesar de esta tendencia favorable, el uso de AAG en monoterapia sigue siendo muy frecuente(90) y se relaciona directamente con la infrautilización de ACO(91).

#### **6.5 Evaluación de la fragilidad en pacientes ancianos hospitalizados con FANV y de su impacto en la prescripción de anticoagulantes y en la evolución clínica**

En nuestro estudio en pacientes muy ancianos hospitalizados con FANV, la fragilidad se encontró presente en casi la mitad de la muestra.

Los pacientes frágiles presentaban más comorbilidades y un mayor riesgo trombótico y hemorrágico, de acuerdo con las escalas de CHAD<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-VASC y HAS-BLED. Su estatus funcional y cognitivo era peor en comparación con los no frágiles, con un 36% de dependencia total o grave y un 15,4% de deterioro cognitivo severo. Estos resultados son concordantes con los publicados previamente en los que la fragilidad se ha asociado a mayor morbi-mortalidad, mayor riesgo trombótico e institucionalización (37, 38, 40).

El impacto de la fragilidad en la prescripción de anticoagulantes es un tema controvertido. Algunos estudios han asociado la fragilidad con la no-prescripción de ACO (37, 38), mientras que otros no han confirmado esta asociación (40, 92). Tampoco parece que la fragilidad condicione la selección del tipo de ACO a recibir (93). De hecho, recientemente se ha publicado un meta-análisis, en el que han incluido nuestros resultados, que confirma la ausencia de asociación significativa entre la fragilidad y la prescripción de anticoagulantes al alta(94).

La variabilidad en los resultados publicados probablemente se explique por el uso de diferentes herramientas en la valoración de la fragilidad, dado que actualmente no existe un consenso sobre cuál de todas las escalas validadas debe usarse(53). La fragilidad puede examinarse mediante una aproximación fenotípica (escala FRAIL de Fried) o una aproximación “más biológica” de suma de pérdida de funciones en relación con el envejecimiento (Índice de fragilidad o la escala de fragilidad clínica de Rockwood (95)). Ambas aproximaciones diagnósticas han sido validadas en pacientes geriátricos, por lo que uno de los campos de investigación futura será establecer cuál es la herramienta con mejor rendimiento diagnóstico y pronóstico según el escenario de aplicación.

Por el contrario, la dependencia funcional para la realización de las ABVD has sido consistentemente relacionada con la no-prescripción de ACO (15, 16, 82, 96).

La asociación entre la fragilidad y la dependencia es notable. Los pacientes muy frágiles típicamente presentan dependencia funcional, pero no todos los pacientes frágiles tienen que ser necesariamente dependientes, puesto que generalmente la fragilidad precede al deterioro funcional (97). De hecho, en nuestro estudio, la prevalencia de fragilidad entre los pacientes con dependencia grave o total fue de un 70%, mientras que la prevalencia de dependencia total o grave entre los frágiles fue de un 35,9%.

Al estudiar la evolución clínica de los pacientes tras un año de seguimiento, evidenciamos que la fragilidad no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas o mayor riesgo de ictus en los pacientes anticoagulados, pero si con una mayor mortalidad. En nuestro conocimiento, solo dos estudios han evaluado este aspecto en sujetos hospitalizados y ambos tuvieron un seguimiento de 6 meses. En el estudio de Perera et al. los pacientes frágiles tuvieron un RR de ictus embólico de 3,5 sin un incremento significativo en el riesgo de sangrado (37). Nguyen et al. no encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo trombótico ni hemorrágico entre los dos grupos de fragilidad (40).

La incidencia de ictus en los pacientes antiagregados fue más de dos veces superior a la de los pacientes anticoagulados, como era esperable. Justificamos la ausencia de

significación estadística en el escaso número de eventos registrados (4 y 10 respectivamente).

Finalmente, observamos como la fragilidad se asoció tanto a una mayor mortalidad intrahospitalaria como al doble de mortalidad al año. Estos resultados se encuentran consistentemente contrastados en múltiples estudios (32, 34, 35).

La asociación entre la fragilidad y la mortalidad tras un año de seguimiento, parece especialmente relevante en los pacientes anticoagulados. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por estatus de fragilidad en los pacientes no anticoagulados, podría explicarse por un mayor riesgo relativo de mortalidad en los no-frágiles secundaria a la falta del efecto protector de la anticoagulación. Investigaciones futuras podrán aportar más información respecto a las causas de muerte en los pacientes frágiles dado que, según nuestros hallazgos, no parecen presentar un riesgo mayor de complicaciones relacionadas con la FA ni con los tratamientos antitrombóticos.

#### **6.6 Limitaciones y fortalezas**

Nuestro estudio presenta diversas limitaciones. Los hallazgos solo pueden ser extrapolados una población muy anciana hospitalizada. El registro NONAVASC es un estudio observacional transversal lo que nos permite generar hipótesis asociativas pero no establecer causalidad. No disponemos un grupo control, por lo que no podemos establecer riesgos relativos directamente atribuibles a la influencia de la FANV. Algunos datos fueron obtenidos mediante entrevistas con los pacientes o familiares y revisión retrospectiva de las historias clínicas, por lo que no podría descartarse un cierto sesgo de información.

En el análisis de la mortalidad intrahospitalaria evaluamos distintos factores presentes al ingreso, pero no las complicaciones que pudieron ocurrir durante el desarrollo del ingreso, y que podrían haber influenciado las tasas de mortalidad. Finalmente, en el análisis de la evolución clínica hubo un, no insignificante, 12% de pérdidas en el seguimiento.

A pesar de estas limitaciones, creemos que nuestro estudio tiene importantes fortalezas. Dado su diseño multicéntrico a nivel nacional y sus amplios criterios de inclusión, conseguimos alcanzar un importante tamaño muestral de pacientes ancianos y frágiles, los cuales frecuentemente suelen ser excluidos de los ensayos clínicos (98). La incorporación de diferentes variables relacionadas con la funcionalidad nos ha permitido obtener una descripción mucho más detallada de nuestros pacientes y además, la metodología utilizada no permitió dar contestación a los objetivos planteados.

### **6.7 Reflexiones finales**

Los pacientes ancianos con FANV atendidos en los servicios de Medicina Interna son pacientes de alta complejidad con múltiples comorbilidades de predominio cardiovascular, con una altísima carga trombótica y un moderado riesgo hemorrágico. A nivel funcional, a pesar de su elevada edad media, la mayoría de los pacientes son parcial o completamente independientes para las ABVD y sus funciones cognitivas se encuentran aceptablemente conservadas. Dada la probada eficacia de la estrategia de trombopprofilaxis con fármacos anticoagulantes en este grupo poblacional, la mayoría de ellos deberían ser considerados candidatos para recibir ACO. Sin embargo, la prescripción de anticoagulantes en la vida real es muy inferior a la deseada.

A lo largo de los distintos puntos de la investigación hemos ido descubriendo como aspectos novedosos tales como la fragilidad, y en definitiva, la situación funcional de estos pacientes fueron los predictores más relevantes para su pronóstico y evolución clínica, por delante de la gravedad o “carga” de sus patologías. Destacando su papel como marcadores de riesgo global.

Hemos confirmado como la prescripción de anticoagulantes en los ancianos se ve influenciada de una forma muy significativa por múltiples factores no incluidos en las escalas de riesgo de uso habitual. De hecho, las evidencias encontradas sugieren que los tratamientos anticoagulantes podrían ser considerados fútiles en los pacientes muy añosos, más vulnerables y grandes dependientes. Por este motivo, las

recomendaciones más actualizadas para la selección de los pacientes candidatos a recibir ACO orientan hacia una integración de la valoración geriátrica integral junto con las escalas de riesgo tradicionales, de modo que las decisiones puedan ser individualizadas (10, 99, 100).

Nuestros resultados son un reflejo de la compleja experiencia en la vida real del abordaje de este tipo de pacientes con múltiples y heterogéneas necesidades, en los cuales el enfoque médico tradicional es insuficiente. Nos invitan a evolucionar, pasando de los abordajes de la medicina tradicional centrada en patologías a un paradigma de medicina centrada en las personas.

# CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

- Los pacientes ancianos con FANV ingresados en servicios de MI presentan una edad media muy avanzada y elevada comorbilidad, destacando principalmente las enfermedades cardiovasculares. A pesar de ello, la mayoría de ellos residen en su domicilio y más de la mitad son independientes o levemente dependientes.
- En nuestro escenario representativo de la vida real evidenciamos que aproximadamente la mitad de los sujetos son frágiles. La fragilidad se relaciona con mayor comorbilidad cardiovascular y peor estatus funcional.
- Uno de cada diez pacientes ancianos con FANV hospitalizados por cualquier causa en MI fallecen durante el ingreso.
- El porcentaje de pacientes anticoagulados es escaso. Los AVK son los fármacos anticoagulantes de uso más frecuente en los pacientes ancianos hospitalizados con FANV. La AAG continúa siendo la estrategia antitrombótica que reciben con mayor frecuencia los sujetos más añosos, con mayor riesgo hemorrágico y deterioro cognitivo más avanzado, a pesar de que su menor beneficio clínico neto en comparación con la anticoagulación.
- Los procesos concomitantes a la FANV que se asocian de forma significativa con la mortalidad intrahospitalaria son los ingresos por ictus y fracaso renal agudo. De todos los factores clínico-funcionales presentes al ingreso, la dependencia funcional basal (evaluada mediante el IB) es el factor predictor más relevante de la mortalidad intrahospitalaria.
- La fragilidad no produce un impacto significativo en la selección de las estrategias antitrombóticas ni es un predictor de complicaciones relacionadas con la FA en los pacientes anticoagulados, a pesar de que los pacientes frágiles presentan una mortalidad superior tanto durante el ingreso como tras un año de seguimiento.
- Nuestros resultados destacan la importancia de la incorporación de la valoración geriátrica integral en la práctica clínica habitual para guiarnos en la adecuación de los esfuerzos diagnósticos/terapéuticos durante el manejo de estos complejos pacientes.

# REFERENCIAS

## 8. REFERENCIAS

1. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):259-69.
2. Lopez Soto A, Formiga F, Bosch X, Garcia Alegria J. [Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(6):231-7.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
5. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998;158(3):229-34.
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J*. 2007;28(16):1962-7.
7. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke*. 2006;37(8):1969-74.
8. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
9. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9586):493-503.
10. Suarez Fernandez C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Diez-Manglano J, Pose Reino A, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:143.
11. Sardar MR, Badri M, Prince CT, Seltzer J, Kowey PR. Underrepresentation of women, elderly patients, and racial minorities in the randomized trials used for cardiovascular guidelines. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1868-70.
12. Lackie CL, Garbarino KA, Pruetz JA. Warfarin therapy for atrial fibrillation in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002;36(2):200-4.
13. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40(4):1410-6.
14. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739-49.
15. Mazzone A, Bo M, Lucenti A, Galimberti S, Bellelli G, Annoni G. The role of comprehensive geriatric assessment and functional status in evaluating the patterns of antithrombotic use among older people with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;65:248-54.
16. Bo M, Sciarillo I, Maggiani G, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(3):416-23.

17. Rouaud A, Hanon O, Boureau AS, Chapelet G, de Decker L. Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: a French national cross-sectional study. *PloS one*. 2015;10(3):e0119043.
18. A differential effect of aspirin on prevention of stroke in atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1993;3(3):181-8.
19. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):Cd006186.
20. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
21. Barrios V, Calderon A, Escobar C, de la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(1):47-53.
22. Ben Freedman S, Gersh BJ, Lip GY. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(11):653-6.
23. Corrao S, Santalucia P, Argano C, Djade CD, Barone E, Tettamanti M, et al. Gender-differences in disease distribution and outcome in hospitalized elderly: data from the REPOSI study. *Eur J Intern Med*. 2014;25(7):617-23.
24. Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RJ, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *Jama*. 1998;279(15):1187-93.
25. Kongbunkiat K, Kasemsap N, Travanichakul S, Thepsuthammarat K, Tiamkao S, Sawanyawisuth K. Hospital mortality from atrial fibrillation associated with ischemic stroke: a national data report. *Int J Neurosci*. 2015;125(12):924-8.
26. Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Arias-Mendoza A, Alvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, Gonzalez-Hermosillo A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*. 2015;66(2):148-54.
27. Rivero-Ayerza M, Scholte Op Reimer W, Lenzen M, Theuns DA, Jordaens L, Komajda M, et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1618-24.
28. Turagam MK, Velagapudi P, Visotcky A, Szabo A, Kocheril AG. African Americans have the highest risk of in-hospital mortality with atrial fibrillation related hospitalizations among all racial/ethnic groups: a nationwide analysis. *Int J Cardiol*. 2012;158(1):165-6.
29. Salam AM, AlBinali HA, Al-Mulla AW, Asaad N, Singh R, Al-Qahtani A, et al. Women hospitalized with atrial fibrillation: gender differences, trends and outcome from a 20-year registry in a Middle Eastern country (1991-2010). *Int J Cardiol*. 2013;168(2):975-80.
30. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
31. Abizanda Soler P. [Update on frailty]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(2):106-10.
32. Martinez-Reig M, Flores Ruano T, Fernandez Sanchez M, Noguera Garcia A, Romero Rizo L, Abizanda Soler P. [Frailty and long term mortality, disability and hospitalisation in Spanish older adults. The FRADEA Study]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(5):254-9.
33. von Haehling S, Anker SD, Doehner W, Morley JE, Vellas B. Frailty and heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):1745-7.
34. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(12):723-30.
35. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberger M, et al. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(10):1216-24.

36. Polidoro A, Stefanelli F, Ciacciarelli M, Pacelli A, Di Sanzo D, Alessandri C. Frailty in patients affected by atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57(3):325-7.
37. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009;38(2):156-62.
38. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRail-AF Study. *Can J Cardiol*. 2016;32(2):169-76.
39. Induruwa I, Evans NR, Aziz A, Reddy S, Khadjooi K, Romero-Ortuno R. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2178-83.
40. Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. Atrial fibrillation in older inpatients: are there any differences in clinical characteristics and pharmacological treatment between the frail and the non-frail? *Intern Med J*. 2016;46(1):86-95.
41. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation: a prospective observational study. *Int J Cardiol*. 2015;187:123-5.
42. Denoel P, Vanderstraeten J, Mols P, Pepersack T. Could some geriatric characteristics hinder the prescription of anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly? *J Aging Res*. 2014;2014:693740.
43. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernandez-Perez C, Marti-Canales JC, Llisterri JL, et al. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(6):616-24.
44. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodriguez JC, Mena-Gonzalez A, Aleman-Sanchez JJ, Cabrera de Leon A, Baron-Esquivias G, et al. [Patients' characteristics and clinical management of atrial fibrillation in primary healthcare in Spain: FIATE Study]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(7):279-86.
45. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
46. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
47. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
48. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uitert MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):342-6.
49. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
50. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23(10):433-41.
51. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):661-3.
52. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-8.
53. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-7.
54. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1478-86.

55. Lopez D, Flicker L, Dobson A. Validation of the frail scale in a cohort of older Australian women. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):171-3.
56. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):531-2.
57. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
58. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
59. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
60. Mostaza JM, Suarez Fernandez C, Castilla Guerra L, Surinach JM, Tamarit JJ, Diaz Diaz JL, et al. Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: the ESPARTA study. *J Comp Eff Res.* 2018;7(3):223-32.
61. Contreras Muruaga MDM, Vivancos J, Reig G, Gonzalez A, Cardona P, Ramirez-Moreno JM, et al. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Comp Eff Res.* 2017;6(4):303-12.
62. Wutzler A, von Ulmenstein S, Attanasio P, Huemer M, Parwani AS, Boldt LH, et al. Treatment of Nonagenarians With Atrial Fibrillation: Insights From the Berlin Atrial Fibrillation (BAF) Registry. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(11):969-72.
63. Scowcroft AC, Lee S, Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009. *Heart.* 2013;99(2):127-32.
64. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37(4):1075-80.
65. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 2007;36(2):151-6.
66. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125(19):2298-307.
67. Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):912-20.
68. Formiga F, Fort I, Reig L, Robles MJ, Espinosa MC, Rodriguez D. Atrial fibrillation in elderly patients with dementia. *Gerontology.* 2009;55(2):202-4.
69. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(11):999-1002.
70. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-52.
71. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J.* 2013;34(14):1061-7.
72. Fauchier L, Samson A, Chaize G, Gaudin AF, Vainchtock A, Bailly C, et al. Cause of death in patients with atrial fibrillation admitted to French hospitals in 2012: a nationwide database study. *Open heart.* 2015;2(1):e000290.

73. Farmakis D, Pipilis A, Antoniou A, Kaliambakos S, Goudevenos J, Anastasiou-Nana M, et al. Clinical profile and therapeutic management of patients with atrial fibrillation in Greece: results from the Registry of Atrial Fibrillation to Investigate New Guidelines (RAFTING). *Hellenic J Cardiol*. 2013;54(5):368-75.
74. Torisson G, Stavenow L, Minthon L, Londos E. Importance and added value of functional impairment to predict mortality: a cohort study in Swedish medical inpatients. *BMJ open*. 2017;7(5):e014464.
75. Ryg J, Engberg H, Mariadas P, Pedersen SGH, Jorgensen MG, Vinding KL, et al. Barthel Index at hospital admission is associated with mortality in geriatric patients: a Danish nationwide population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1789-800.
76. Covinsky KE, Justice AC, Rosenthal GE, Palmer RM, Landefeld CS. Measuring prognosis and case mix in hospitalized elders. The importance of functional status. *J Gen Intern Med*. 1997;12(4):203-8.
77. Chivite D, Formiga F, Corbella X, Conde-Martel A, Aramburu O, Carrera M, et al. Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients - The RICA prospective study. *Int J Cardiol*. 2018;254:182-8.
78. Torres Moreno B, Nunez Gonzalez E, Perez Hernandez Dde G, Simon Turriate JP, Alastuey Gimenez C, Diaz Melian J, et al. [Barthel and Charlson indexes for the prognosis of mortality and institutionalization in hospitalized geriatric patients]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(4):209-12.
79. Socorro Garcia A, de la Puente M, Perdomo B, Lopez Pardo P, Baztan JJ. Functional status and mortality at month and year in nonagenarians hospitalized due to acute medical illness. *Eur J Intern Med*. 2015;26(9):705-8.
80. Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol*. 2004;94(4):500-4.
81. Proietti M, Antoniazzi S, Monzani V, Santalucia P, Franchi C, Fenoglio LM, et al. Use of oral anticoagulant drugs in older patients with atrial fibrillation in internal medicine wards. *Eur J Intern Med*. 2018;52:e12-e4.
82. Sanchez-Barba B, Navarrete-Reyes AP, Avila-Funes JA. Are geriatric syndromes associated with reluctance to initiate oral anticoagulation therapy in elderly adults with nonvalvular atrial fibrillation? *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(12):2236-7.
83. Hsu JC, Chan PS, Tang F, Maddox TM, Marcus GM. Differences in anticoagulant therapy prescription in patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. *Am J Med*. 2015;128(6):654.e1-e10.
84. Giorgi-Pierfranceschi M, Artom N, Di Pasquale G, Squizzato A, Pellegrinet M, Romano G, et al. Factors associated with anticoagulation prescription in elderly patients with atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2018:2047487318795237.
85. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
86. Anguita Sanchez M, Bertomeu Martinez V, Cequier Fillat A. Quality of Vitamin K Antagonist Anticoagulation in Spain: Prevalence of Poor Control and Associated Factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(9):761-8.
87. Bertomeu-Gonzalez V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier A, Muniz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of Anticoagulation With Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38(6):357-64.
88. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.

89. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14356.
90. Verheugt FWA, Gao H, Al Mahmeed W, Ambrosio G, Angchaisuksiri P, Atar D, et al. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet monotherapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD-AF registry. *Eur Heart J*. 2018;39(6):464-73.
91. Averlant L, Ficheur G, Ferret L, Boule S, Puisieux F, Luyckx M, et al. Underuse of Oral Anticoagulants and Inappropriate Prescription of Antiplatelet Therapy in Older Inpatients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging*. 2017;34(9):701-10.
92. Kim SW, Yoon SJ, Choi JY, Kang MG, Cho Y, Oh IY, et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;70:1-7.
93. Mostaza JM, Jimenez MJR, Laiglesia FJR, Peromingo JAD, Robles MB, Sierra EG, et al. Clinical characteristics and type of antithrombotic treatment in a Spanish cohort of elderly patients with atrial fibrillation according to dependency, frailty and cognitive impairment. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(4):268-74.
94. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018.
95. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5):489-95.
96. Diez-Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Murcia-Zaragoza J, Escolano-Fernandez B, Jarava-Rol G, Hernandez-Quiles C, et al. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and medical non-neoplastic disease in a terminal stage. *Intern Emerg Med*. 2017;12(1):53-61.
97. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):464-70.
98. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One*. 2012;7(3):e33559.
99. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(5):358-64.
100. Alagiakrishnan K, Banach M, Mah D, Ahmed A, Aronow WS. Role of Geriatric Syndromes in the Management of Atrial Fibrillation in Older Adults: A Narrative Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(2):123-30.



# ANEXOS

## **ANEXO 1. APROBACIÓN DEL CEIC DEL HOSPITAL DE LA PRINCESA**

## COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Dña. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

### Certifica

Que el estudio observacional, con código de protocolo **Registro NONAVASC**, cuyo promotor es el **Grupo de Riesgo Vascular de la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI)** y la **Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)**, titulado: **Registro informatizado de pacientes de edad avanzada con enfermedad vascular; versión 1: 05-09-14** y cuyo investigador principal es la **Dra. Carmen Suárez (Servicio de Medicina Interna)** en el Hospital Universitario de La Princesa:

Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Francisco Abad Santos (Farmacólogo Clínico, Servicio de Farmacología Clínica; miembro de la Comisión de Investigación)
Vicepresidente:	Rosario Ortiz de Urbina Barba (no perteneciente a profesiones sanitarias, Directora de la Fundación para la Investigación Biomédica)
Secretario:	M <sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez (especialista en Inmunología Clínica; Instituto de Investigación Sanitaria Hospital La Princesa)
Vocales:	Dolores Ochoa Mazarro (especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica) Carmen del Arco Galán (Médico con labor asistencial, Servicio de Urgencias) Alba Serrano Ruiz (Licenciada en Farmacia, Responsable del Dpto. Ensayos Clínicos, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de la Princesa) Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2) Elena Martín Pérez (Médico con labor asistencial, Servicio de Cirugía General y Digestiva) Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, Especialista en Farmacia Hospitalaria) Igor Pinedo García (no perteneciente a profesiones sanitarias, licenciado en Derecho, no perteneciente al Hospital) Eduardo Sánchez Sánchez (especialista en Medicina Interna, Subdirector Médico) Tania Tineo Drove (Diplomada Universitario de Enfermería, Unidad de Reanimación)

## **ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA UN ESTUDIO SIN NINGÚN  
PROCEDIMIENTO INVASIVO**

**REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON  
ENFERMEDAD VASCULAR (NONAVASC)**

Proyecto de investigación titulado: REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON ENFERMEDAD VASCULAR (NONAVASC).

Investigador principal: Dr./Dra.....

Auspicios: Fundación Española de Medicina Interna (FEMI) y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

**Objetivos:**

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es estudiar los factores de riesgo, características, manejo y evolución de la patología cardíaca en pacientes de edad avanzada hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna.

**Beneficios:**

Es posible que usted no obtenga un beneficio directo a corto plazo de su participación en este estudio. Sin embargo, puede permitir la identificación de factores relacionados con la evolución clínica de su enfermedad de la que, usted y otras personas que la padecen, podrían beneficiarse en un futuro al contribuir a un mejor conocimiento y manejo de esta enfermedad.

**Procedimientos del estudio:**

Se trata de un estudio observacional y no intervencionista, en el que participan pacientes ingresados diagnosticados de enfermedad cardíaca de cada uno de los centros hospitalarios colaboradores y que tengan un seguimiento clínico y analítico adecuado.

El estudio está promovido por la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI) y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Se pretende incluir el máximo número de pacientes con enfermedad cardiovascular que serán seguidos periódicamente, según la práctica clínica habitual. El estudio es independiente de la industria farmacéutica, no cuenta con financiación externa para su realización y, únicamente pretende recoger datos clínicos y analíticos habituales en el seguimiento de su enfermedad.

Usted podrá participar en el estudio si ha sido diagnosticado/a de una patología cardíaca y da su consentimiento para que sus datos sean incluidos en una base de datos diseñada a tal efecto.

Se recogerán datos de filiación, fecha de diagnóstico de la enfermedad, características clínicas de la enfermedad al comienzo, en el ingreso hospitalario y durante su evolución, fecha de la aparición de los distintos signos y síntomas, parámetros analíticos generales, tratamientos realizados y la respuesta a los mismos, así como la aparición de posibles complicaciones clínicas. Todos los parámetros se recogerán en una primera evaluación (ingreso) y se realizará un seguimiento anual para conocer su situación clínica. Este seguimiento anual puede ser realizado a través de una entrevista telefónica o mediante la visita del paciente a consulta externa, en cuyo caso se unificaría con la revisión habitual.

### **Protección de datos personales:**

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Centro Coordinador del Registro, S&H Medical Science Service. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del propio estudio, designado al efecto, o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, Dr.....  
Teléfono: .....

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

## **DOCUMENTO CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

### **REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON ENFERMEDAD VASCULAR (NONAVASC)**

He sido informado por mi médico sobre la existencia de una base de datos denominada: "Registro Informatizado de Pacientes de Edad Avanzada con Enfermedad Vascular" (NONAVASC), que pretende contribuir a ayudar a los médicos a evaluar las opciones de manejo para mi enfermedad, así como mejorar el conocimiento de la enfermedad.

Por la presente autorizo que toda la información relacionada con mi enfermedad (pruebas de diagnóstico, datos de laboratorio, manejo y la evolución clínica) pueda ser introducida en esta base de datos (NONAVASC).

Cualquier información que se obtiene en relación con esta base de datos y que se pueda identificar conmigo, tendrá carácter confidencial y conforme con la ley en vigor.

Yo conozco la naturaleza y el propósito de esta base de datos y me han explicado todo lo necesario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Nombre del paciente:.....

Firma del paciente:.....

Fecha:.....

**DOCUMENTO CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE DEL  
PACIENTE**

**REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON  
ENFERMEDAD VASCULAR (NONAVASC)**

Yo ....., en calidad de representante del paciente....., he sido informado por su médico sobre la existencia de una base de datos denominada: "Registro Informatizado de Pacientes de Edad Avanzada con Enfermedad Vascular" (NONAVASC), que pretende contribuir a ayudar a los médicos a evaluar las opciones de manejo para la enfermedad del paciente, así como mejorar el conocimiento de la enfermedad.

Por la presente autorizo que toda la información relacionada con la enfermedad del paciente (pruebas de diagnóstico, datos de laboratorio, manejo y la evolución clínica) pueda ser introducida en esta base de datos (NONAVASC).

Cualquier información que se obtiene en relación con esta base de datos y que se pueda identificar con el paciente, tendrá carácter confidencial y conforme con la ley en vigor.

Yo conozco la naturaleza y el propósito de esta base de datos y me han explicado todo lo necesario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Nombre del representante:.....

Relación con el paciente: .....

Firma del representante:.....

Fecha:.....



**DOCUMENTO CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGO**

**REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON  
ENFERMEDAD VASCULAR**

Yo ..... en calidad de  
testigo del paciente.....  
..... confirmo que el paciente ha sido informado por su  
médico sobre la existencia de una base de datos  
denominada: "Registro Informatizado de Pacientes de Edad Avanzada con  
Enfermedad Vascular" (NONAVASC), que pretende contribuir a ayudar a los  
médicos a evaluar las opciones de manejo para la enfermedad del paciente,  
así como mejorar el conocimiento de la enfermedad.

De igual forma, confirmo que el paciente ha autorizado que toda la información  
relacionada con su enfermedad (pruebas de diagnóstico, datos de laboratorio,  
manejo y la evolución clínica) pueda ser introducida en esta base de datos  
(NONAVASC).

El paciente ha sido informado que cualquier información que se obtiene en  
relación con esta base de datos y que se pueda identificar con el paciente, tendrá  
carácter confidencial y conforme con la ley en vigor.

Así mismo, confirmo que el paciente conoce y ha comprendido toda la  
información de este documento, la naturaleza y el propósito de esta base de  
datos, le han explicado todo lo necesario y ha teniendo la oportunidad de hacer  
preguntas.

Nombre del testigo:.....

Firma del testigo:.....

Fecha:.....

### ANEXO 3. PUBLICACIONES ORIGINALES DEL REGISTRO NONAVASC

- **Gullón A**, Formiga F, Díez-Manglano J, Mostaza JM, Cepeda JM, Pose A, Castiella J, Suárez-Fernández C; NONAVASC study group Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Influence of frailty on anticoagulant prescription and clinical outcomes after 1-year follow-up in hospitalised older patients with atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2019 Jan;14(1):59-69. doi: 10.1007/s11739-018-1938-3.
- **Gullón A**, Formiga F, Camafort M, Mostaza JM, Díez-Manglano J, Cepeda JM, et al. Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry. *Eur J Intern Med*. 2018 Jan; 47:69-74. doi: 10.1016/j.ejim.2017.09.020.
- **Gullón A**, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, Camafort M, Castiella J, Rovira E, Mostaza JM. Características y tratamiento antitrombótico de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular hospitalizados en Medicina Interna. Registro NONAVASC. *Med Clin (Barc)*. 2017 Mar 3;148(5):204-210. doi: 10.1016/j.medcli.2016.10.042.
- Novo-Veleiro I, Pose-Reino A, **Gullón A**, Díez-Manglano J, Cepeda JM, Formiga F, Camafort M, Mostaza JM, Suárez C. Acute kidney injury is linked to higher mortality in elderly hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Jul 17. doi: 10.1007/s40520-018-1001-2.
- Díez-Manglano J, Mostaza JM, Pose A, Formiga F, Cepeda JM, **Gullón A**, Camafort M, Castiella J, Rovira E, Jarauta E, Suárez C. Factors associated with discontinuing or not starting oral anticoagulant therapy in older hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Aug;18(8):1219-1224. doi: 10.1111/ggi.13451.
- Formiga F, **Gullón A**, Suárez-Fernández C. Frailty should not be a justification for not prescribing anticoagulation in older patients with atrial fibrillation. *JAMDA*. Carta al editor. Aceptado el 16/02/19. Pendiente de publicación.



Original

# Características y tratamiento antitrombótico de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular hospitalizados en Medicina Interna. Registro NONAVASC



Alejandra Gullón<sup>a,\*</sup>, Carmen Suárez<sup>a</sup>, Jesús Díez-Manglano<sup>b</sup>, Francesc Formiga<sup>c</sup>, José María Cepeda<sup>d</sup>, Antonio Pose<sup>e</sup>, Miguel Camafort<sup>f</sup>, Jesús Castiella<sup>g</sup>, Eduardo Rovira<sup>h</sup> y José María Mostaza<sup>i</sup>, en representación de los investigadores del estudio NONAVASC

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Clínic Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Interna, Fundación Hospital Calahorra, Calahorra, La Rioja, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

<sup>i</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2016

Aceptado el 13 de octubre de 2016

On-line el 16 de diciembre de 2016

### Palabras clave:

Fibrilación auricular no valvular

Ancianos

Tratamiento antitrombótico

## R E S U M E N

**Introducción y objetivos:** La prevalencia de fibrilación auricular no valvular (FANV) aumenta con la edad y se asocia a alta morbilidad. El objetivo principal fue conocer las características de los pacientes ancianos con FANV hospitalizados y los factores clínico-funcionales que determinan la estrategia antitrombótica utilizada.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico realizado en pacientes mayores de 75 años con FANV, hospitalizados por cualquier causa en Medicina Interna.

**Resultados:** Se evaluaron 804 pacientes con una edad media de 85 años (rango: 75-101); el 53,9% fueron mujeres. La prevalencia de factores de riesgo y enfermedades vasculares fue elevada: hipertensión (87,6%), insuficiencia cardíaca (65,4%), cardiopatía isquémica (24,4%), enfermedad cerebrovascular (22,4%) e insuficiencia renal (45%). Entre los pacientes con diagnóstico previo al ingreso de FANV el 86,2% recibía tratamiento antitrombótico: anticoagulantes (59,7%), antiagregantes (AAG) (17,8%) y doble terapia (8,7%). Los factores asociados con la utilización del mismo fueron el antecedente de síndrome coronario agudo y la FANV de más de un año de evolución. Se asociaron con el uso de antiagregación la edad avanzada, la FANV de menos de un año de evolución, las puntuaciones superiores de HAS-BLED y el deterioro cognitivo grave. La fibrilación auricular permanente favorecía la prescripción de anticoagulantes.

**Conclusiones:** Los pacientes mayores de 75 años con FANV hospitalizados en Medicina Interna tienen numerosas comorbilidades. El porcentaje de anticoagulación es escaso y un 18% recibe solo antiagregación, influyendo en su selección la edad, el tiempo de evolución de la fibrilación auricular y la gravedad del deterioro cognitivo.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [agullon.ojesto@hotmail.com](mailto:agullon.ojesto@hotmail.com) (A. Gullón).

## Antithrombotic treatment and characteristics of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation hospitalized at Internal Medicine departments. NONAVASC registry

A B S T R A C T

### Keywords:

Non-valvular atrial fibrillation  
Elderly  
Antithrombotic treatment

**Background and objectives:** The prevalence of non-valvular atrial fibrillation (NVAf) increases with the patient's age and is associated with high morbi-mortality rates. The main goal of this study was to describe the characteristics of hospitalized elderly patients with NVAf and to identify the clinical and functional factors which determine the use of different antithrombotic strategies.

**Patients and methods:** Observational, prospective, multicentre study carried out on patients with NVAf over the age of 75, who had been admitted for any medical condition to Internal Medicine departments.

**Results:** We evaluated 804 patients with a mean age of 85 years (range 75–101), of which 53.9% were females. The prevalence of risk factors and cardiovascular disease was high: hypertension (87.6%), heart failure (65.4%), ischemic cardiomyopathy (24.4%), cerebrovascular disease (22.4%) and chronic kidney disease (45%). Among those cases with previous diagnoses of NVAf, antithrombotic treatment was prescribed in 86.2% of patients: anticoagulants (59.7%), antiplatelet medication (17.8%) and double therapy (8.7%). The factors associated with the use of antithrombotic treatment were history of acute coronary syndrome and atrial fibrillation progression longer than one year. Older age, atrial fibrillation for less than one year, higher HAS-BLED scores and severe cognitive impairment were associated with the use of anti-platelet drugs. Permanent atrial fibrillation favoured the use of anticoagulants.

**Conclusions:** Hospitalized patients older than 75 years old with NVAf showed numerous comorbidities. The percentage of anticoagulation was small and 18% received only anti-platelet therapy. The patient's age, atrial fibrillation's progression time and the severity of the cognitive impairment influenced this therapy choice.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en la población general y su prevalencia se incrementa con la edad, llegando a alcanzar un 18% en los españoles mayores de 80 años<sup>1</sup> y un 31% en el caso de los pacientes hospitalizados en Medicina Interna (MI) y Geriátrica<sup>2</sup>. El desarrollo demográfico y los avances médicos en los países desarrollados han favorecido el aumento de la supervivencia poblacional. Se prevé que en el año 2050 habrá más de 70 millones de nonagenarios en el mundo, por lo que la prevalencia de la FA continuará aumentando<sup>3</sup>.

La FA no valvular (FANV) aumenta el riesgo de sufrir fenómenos embólicos, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo y se asocia a mayor mortalidad<sup>4,5</sup>. En particular el riesgo de ictus isquémico se incrementa entre 3 y 5 veces, y en pacientes mayores de 80 años es causa directa del 23,5% de los mismos<sup>6</sup>. Los ictus secundarios a FA en los ancianos producen una gran discapacidad y mortalidad, haciendo imprescindible una estrategia preventiva adecuada<sup>7</sup>. Sin embargo, esta estrategia continúa siendo un tema de debate dado que los pacientes de edad avanzada se encuentran infrarrepresentados en los ensayos clínicos y las recomendaciones dirigidas en las guías de práctica clínica son escasas<sup>8,9</sup>.

En los últimos años se han publicado diferentes registros nacionales que estiman la prevalencia de FANV y describen la estrategia terapéutica utilizada en pacientes atendidos fundamentalmente en Atención Primaria y en Cardiología<sup>10–12</sup>; sin embargo la información referente al tratamiento de esta enfermedad en el paciente de edad más avanzada es escasa. Los fármacos anticoagulantes se han demostrado altamente efectivos para la prevención del ictus cardioembólico<sup>13</sup>. A pesar de ello y del elevado riesgo trombótico que suelen presentar los pacientes muy ancianos, las frecuentes comorbilidades, la influencia de la situación funcional y cognitiva, la polifarmacia y su elevado riesgo hemorrágico limitan en la vida real el uso de anticoagulantes en esta población<sup>14</sup>.

Todos estos factores hacen que la elección del tratamiento antitrombótico en esta población pueda diferir de la de sujetos de menor edad, al aumentar su complejidad<sup>15</sup>. Por este motivo se llevó

a cabo el registro NONAVASC, cuyo objetivo principal fue conocer las características de los pacientes ancianos con FANV ingresados en servicios de MI y los factores clínico-funcionales que determinan el tipo de estrategia antitrombótica utilizada.

## Pacientes y métodos

El registro NONAVASC es un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, realizado en servicios de MI de 64 centros hospitalarios de todas las provincias españolas (excepto Ceuta y Melilla). En el presente análisis se muestran los datos basales de la población estudiada.

Participaron un total de 76 médicos investigadores. Se solicitó a cada uno de ellos la inclusión de forma consecutiva de al menos 10 pacientes mayores de 75 años hospitalizados por cualquier causa, con presencia de FANV previa o diagnosticada durante el ingreso, que dieran su consentimiento informado por escrito.

La inclusión de los pacientes se llevó a cabo entre octubre de 2014 y mayo de 2015. La recogida de datos se realizó en una base anonimizada online elaborada a tal efecto, en la que se incluyeron parámetros sociodemográficos, clínicos, analíticos, de imagen, terapéuticos y evolutivos.

Se consideró FANV aquellos casos en los que la arritmia aparecía en ausencia de estenosis mitral reumática moderada-grave o prótesis valvular<sup>16</sup>. La clasificación de FA paroxística, permanente o persistente se realizó según la definición de las Guías Europeas de la SEC<sup>17</sup>. El riesgo trombótico y hemorrágico al ingreso fue evaluado mediante las escalas CHA2D2S-VASc y HAS-BLED respectivamente. Se consideraron con riesgo bajo de hemorragia las puntuaciones en la escala HAS-BLED iguales a 1, riesgo intermedio las puntuaciones iguales a 2 y riesgo alto de hemorragia las puntuaciones mayores o iguales a 3<sup>18</sup>.

La evaluación de la situación social, funcional y cognitiva se realizó al ingreso mediante una entrevista personal con el paciente o cuidador principal. El grado de comorbilidad fue evaluado a través del índice de Charlson<sup>19</sup>, la funcionalidad mediante el índice de Barthel<sup>20</sup> y el grado de deterioro cognitivo con la *Global*

**Tabla 1**  
Características de la muestra del registro NONAVASC

Registro NONAVASC	Total	Varones	Mujeres	p
<b>Edad media al ingreso (años)</b>	85 ( $\pm 5,1$ )	83,85 ( $\pm 5,05$ )	85,86 ( $\pm 5,13$ )	<0,001
<b>Sexo femenino</b>	433 (53,9%)			
<b>Antecedente de FA previo al ingreso (%)</b>	93	95,1	91,1	0,028
<b>Tiempo de evolución de la FA (%)</b>				0,886
Más de 10 años de evolución	19,5	19,1	19,8	
Inicio entre 5 y 10 años previos	31,4	30,9	31,9	
Inicio entre 1 y 4 años previos	32,7	34,2	31,3	
Inicio durante el año previo	16,4	15,8	17	
<b>Factores de riesgo vascular (%)</b>				
Hipertensión arterial	87,6	85	89,7	0,044
Diabetes	38,9	38	39,6	0,648
Dislipidemia	44,3	47,7	41,4	0,074
Obesidad	27,8	23,2	31,7	0,012
Sobrepeso	37,4	40,2	34,9	0,148
Tabaquismo activo	3,8	7,7	0,5	<0,001
<b>Enfermedad cardiovascular (%)</b>				
Insuficiencia cardíaca	65,4	62,6	67,8	0,126
Cardiopatía isquémica	24,4	30	19,5	0,001
Síndrome coronario agudo	17,9	23,6	13	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	22,4	24	21	0,311
Ictus	16,4	17,2	15,7	0,575
Isquémico	85,5	93,2	86,2	
Hemorragico	8,5	6,8	10,8	
No especificado	6	0	3,1	
AIT	8,2	8,2	8,2	0,999
Arteriopatía periférica	12,7	19,3	7	<0,001
ETE	5,2	4,7	5,6	0,556
Insuficiencia renal (EFG < 60 ml/min)	45	44,8	45,1	0,927

AIT: accidente isquémico transitorio; EFG: estimación de filtrado glomerular; ETE: enfermedad tromboembólica venosa; FA: fibrilación auricular.

*Deterioration Scale* (GDS, «escala de deterioro global»)<sup>21</sup>. Se consideró comorbilidad elevada cuando la puntuación en el índice de Charlson fue mayor o igual a 3. Se consideró grado de deterioro cognitivo moderado-grave si la puntuación en la escala GDS era igual o superior a 5 puntos y dependencia grave o total a aquellos casos con una puntuación en el índice de Barthel igual o inferior a 40.

Se recogieron los tratamientos al ingreso agrupados por categorías terapéuticas, el número de comprimidos y de principios activos. Para el análisis de los tratamientos antitrombóticos al ingreso se excluyeron los casos diagnosticados de FANV en el momento de la hospitalización y que por tanto no presentaban diagnóstico previo, dado que no habían tenido indicación del mismo hasta ese episodio.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa. Contó con el auspicio de la Fundación Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Medicina Interna.

#### Análisis estadístico

La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos cuantitativos mediante media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según dichas variables siguiesen o no una distribución normal. El comparativo de variables cualitativas se realizó con el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas entre grupos de pacientes se utilizó el test de *t* de Student o ANOVA. El análisis multivariante de los factores asociados a las distintas estrategias de tratamiento antitrombótico se realizó mediante modelos de regresión logística por pasos hacia atrás. Fueron incluidas en el modelo aquellas variables significativas en el análisis univariante y las clínicamente relevantes. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales, y como valores significativos, aquellas con un error alfa < 0,05 (nivel de confianza

del 95%). Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 15.0.

#### Resultados

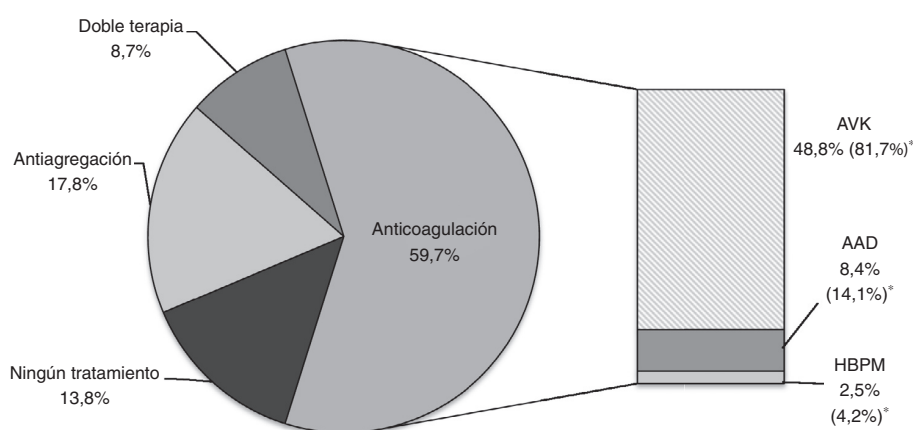
Se incluyeron un total de 804 pacientes con una edad media de 85 ( $\pm 5,1$ ) años (rango: 75–101) de los cuales el 53,9% fueron mujeres. El 93% de los pacientes presentaban un diagnóstico de FA previo al ingreso, siendo el resto diagnosticados durante la hospitalización. Respecto al tipo de FA, en el 75,4% de los casos se trataba de una FA permanente, en el 7,6% de una FA persistente y en el 17% de una FA paroxística.

Las características clínicas de los pacientes pueden observarse en la [tabla 1](#). Presentaban una elevada prevalencia de factores de riesgo vascular, en particular de hipertensión arterial (87,6%) y diabetes mellitus (38,9%) con una media de 13,7 años de evolución y de comorbilidades, como insuficiencia cardíaca (65,4%) y enfermedad vascular (47,5%). El 45% presentaba insuficiencia renal (filtrado glomerular estimado < 60 ml/min), siendo moderada-grave (filtrado glomerular estimado < 45 ml/min) en el 81,8% de los mismos.

Un total de 110 pacientes (13,9%) habían sufrido una hemorragia previa al ingreso. En el 45,6% fue necesaria la hospitalización.

#### Descripción de los motivos de ingreso hospitalario

La enfermedad cardiovascular y las infecciones fueron los principales diagnósticos que motivaron la hospitalización. En el registro se incluyeron todos los juicios clínicos relevantes, pudiendo un mismo paciente presentar varios al mismo tiempo. Los principales motivos de ingreso registrados fueron: insuficiencia cardíaca, un 41% (330 pacientes); seguido de fracaso renal, un 38,4% (309 pacientes); infección respiratoria un 35,9% (289 pacientes);



**Figura 1.** Estrategia terapéutica antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular conocida antes del ingreso hospitalario. AAD: anticoagulantes de acción directa; AVK: anticoagulantes antivitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

\*Porcentajes relativos referentes a los subtipos de fármacos anticoagulantes.

reagudización de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un 9,8% (79 pacientes); y hemorragia, un 8,7% (70 pacientes).

#### Evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico

La puntuación media en la escala CHA2D2S-VASc fue de 5,18 ( $\pm 1,41$ ) y en la de HAS-BLED de 2,65 ( $\pm 1,23$ ). Se consideraron con riesgo bajo de hemorragia al 20,4% de los pacientes, riesgo intermedio al 27,8% y riesgo alto de hemorragia al 51,8% de los casos.

#### Características sociales y funcionales

El 89,3% de los pacientes incluidos residían en su domicilio. Procedían de residencias de ancianos el 10% y de centros de cuidados intermedios el 0,7%.

La puntuación media en el índice de Charlson para la evaluación de las comorbilidades fue de 3,97 ( $\pm 2,6$ ) puntos. El 67,8% cumplía criterios de comorbilidad elevada.

La puntuación media en el índice de Barthel al ingreso fue de 66,5 ( $\pm 31,4$ ) puntos. Se clasificaron como dependientes leves 481 pacientes (61,4%), dependientes moderados 111 pacientes (14,2%) y dependientes grave-totales 192 pacientes (24,5%).

En cuanto a la situación cognitiva mostraron ausencia de deterioro cognitivo (GDS 1) el 43% de la muestra, mientras que el 13,5% presentaba deterioro cognitivo moderado-grave (GDS 5, 6 y 7).

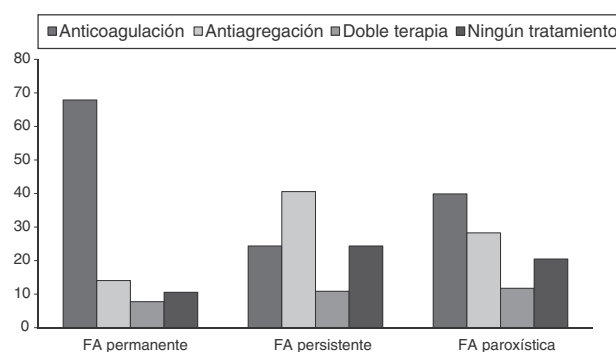
#### Tratamiento habitual al ingreso

En el momento del ingreso hospitalario se recopiló información sobre el tratamiento habitual en 672 casos, el 83,5% de la muestra. Los casos en los que no se registró información sobre el tratamiento habitual presentaban similares características clínicas, cognitivas y funcionales que el resto de pacientes.

La mediana de principios activos que recibían los pacientes al ingreso fue de 8 (rango intercuartílico: 6-11) con un número total de comprimidos por día de 9 (rango intercuartílico: 6-13).

En el subgrupo de pacientes con diagnóstico de FANV previo al ingreso el 86,2% recibía algún tipo de tratamiento antitrombótico: el 59,7% anticoagulantes orales (ACO), el 17,8% AAG y el 8,7% doble terapia (antiagregación y anticoagulación).

De entre los tratamientos anticoagulantes el 81,7% recibían antivitamina K, el 14,1% anticoagulantes de acción directa y el 4,2% heparina de bajo peso molecular (fig. 1).



**Figura 2.** Estrategia antitrombótica según tipo de fibrilación auricular (FA).

#### Análisis de los factores relacionados con las distintas estrategias de tratamiento antitrombótico

En la [tabla 2](#) se muestran las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de FANV previo al ingreso hospitalario, según el tipo de estrategia antitrombótica utilizada.

En comparación con los sujetos que tomaban anticoagulantes, los que recibían AAG o ningún tratamiento antitrombótico presentaban con mayor frecuencia un diagnóstico reciente de FANV (menor de un año), una FA paroxística, un deterioro cognitivo moderado-grave y una dependencia grave o total.

En particular, los pacientes que recibían AAG exclusivamente presentaban una edad media superior al resto, mayor porcentaje de institucionalización y de insuficiencia renal.

El porcentaje de varones, diabéticos y aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica fue superior en el grupo de doble terapia antitrombótica, respecto al resto de los grupos. Además, presentaban los porcentajes más elevados de comorbilidad y puntuaciones superiores en las escalas de riesgo trombotico-hemorrágico CHA2D2S-VASc y HAS-BLED.

El tipo de tratamiento antitrombótico según el tipo de FANV se muestra en la [figura 2](#).

Los resultados del análisis multivariante se muestran en la [tabla 3](#). Los factores que se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el hecho de recibir algún tipo de tratamiento antitrombótico fueron el antecedente de FA de más de un año de evolución y el haber padecido un síndrome coronario agudo. El grado de dependencia grave o total condicionaba menor



**Tabla 2**  
Características clínicas de los pacientes según la estrategia antitrombótica

Variables	No tto AT	Anticoagulación	Antiagregación	Doble terapia antitrombótica	p
N (%)	86 (13,8)	372 (59,7)	111 (17,8)	54 (8,7)	
Sexo masculino (%)	34,9	46,8	46,8	68,5	0,002
Edad (años)	85,51 (± 5)	84,58 (± 5,1)	87,86 (± 5,6)	83,66 (± 4,7)	<0,001
HTA (%)	87,1	89	90,1	88,9	0,929
Diabetes mellitus (%)	31,4	35,8	30,6	63	<0,001
Dislipidemia (%)	42,9	41,2	39,6	53,7	0,337
Inicio de FA de menos de un año (%)	31,6	7,2	32	15,9	<0,001
Tipo de FA (%)					<0,001
FA permanente	61,6	86,1	59,3	68,6	
FA persistente	11,5	2,5	13,9	7,8	
FA paroxística	26,9	11,4	26,8	23,6	
Enfermedad vascular (%)	43,2	44	52,3	75,9	<0,001
Cardiopatía isquémica (%)	17,9	19,2	23,6	57,4	<0,001
SCA (%)	7,1	13,3	20,7	53,7	<0,001
Enfermedad cerebrovascular (%)	19,8	20,4	33,3	33,3	0,010
Arteriopatía periférica (%)	17,4	11,9	12,6	24,1	0,074
Hemorragia previa (%)	14,1	14,5	15,3	22,2	0,519
EDEV (%)	2,4	5,7	3,6	7,4	0,432
Insuficiencia renal (%)	43,5	44,7	60	48,1	0,035
Puntuación CHA2DS2-VASc	5,07 (± 1,45)	5,27 (± 1,31)	5,25 (± 1,38)	6,19 (± 1,43)	<0,001
Puntuación HAS-BLED	2,84 (± 1,29)	2,44 (± 1,13)	3,13 (± 1,04)	3,28 (± 1,24)	<0,001
Comorbilidad elevada (%)	57,6	66,9	78,4	88,9	<0,001
Institucionalizados (%)	12,8	8,1	19,1	9,3	0,011
Deterioro cognitivo moderado-grave (%)	20,5	10,2	20	8,2	0,009
Dependencia grave-total (%)	35,3	20,5	35,1	14,8	<0,001

EDEV: enfermedad tromboembólica venosa; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; No tto AT: ningún tratamiento antitrombótico; SCA: síndrome coronario agudo.

**Tabla 3**

Análisis multivariante de los factores clínicos y funcionales relacionados con las distintas estrategias antitrombóticas. Variables significativas en el modelo de regresión logística

Variables independientes	OR (IC95%)	p
<i>Factores asociados con recibir algún tipo de tratamiento antitrombótico<sup>a</sup></i>		
FA de menos de un año evolución	0,293 (0,160-0,537)	<0,001
Síndrome coronario agudo	3,417 (1,189-9,819)	<0,001
Dependencia grave o total	0,587 (0,325-1,058)	0,076
<i>Factores asociados con recibir tratamiento exclusivamente con antiagregantes frente anticoagulación o doble terapia<sup>b</sup></i>		
Edad	1,132 (1,074-1,193)	<0,001
FA de menos de un año evolución	4,663 (2,278-9,542)	<0,001
FA permanente	0,268 (0,139-0,520)	<0,001
Puntuación HAS-BLED	1,815 (1,431-2,302)	<0,001
Deterioro cognitivo moderado-grave	2,047 (0,981-4,275)	0,056

FA: fibrilación auricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odd ratio*.

<sup>a</sup> Las variables incluidas en el análisis multivariante fueron: edad, sexo, FA de menos de un año de evolución, tipo de FA, antecedente de síndrome coronario agudo, comorbilidad elevada, institucionalización, dependencia grave o total y deterioro cognitivo moderado-grave.

<sup>b</sup> Las variables incluidas en el análisis multivariante fueron: edad, sexo, FA de menos de un año de evolución, tipo de FA, antecedente de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, comorbilidad elevada, puntuación CHA2DS2-VASc, puntuación HAS-BLED, institucionalización, dependencia grave o total y deterioro cognitivo moderado-grave.

prescripción de antitrombóticos (OR = 0,587; IC95%: 0,325-1,058), rozando la significación estadística (p = 0,076).

Entre los pacientes que recibían tratamientos antitrombóticos, los factores que se asociaron con el hecho de recibir únicamente tratamiento con AAG fueron el presentar una mayor edad, la FA de menos de un año de evolución, las puntuaciones superiores en la escala HAS-BLED y el deterioro cognitivo moderado-grave. La presencia de FANV permanente favorecía la prescripción de ACO y/o doble terapia antitrombótica.

## Discusión

El estudio NONAVASC ha evaluado las características de los pacientes con FANV mayores de 75 años ingresados en servicios de MI. Nuestros datos muestran una población con una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de comorbilidades, similar a la encontrada en otros estudios previos realizados en nuestro medio<sup>2-11</sup>. El 13,8% de los pacientes no recibía ningún tratamiento antitrombótico, y de los tratados, un 17,8% estaba recibiendo únicamente AAG. Esta cifra, aunque menor a la encontrada en estudios similares realizados en MI<sup>2</sup>, contrasta con el hecho de que el tratamiento con ACO ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes ancianos con FANV<sup>7,22</sup>, siendo incluso su beneficio neto mayor que en pacientes de menor edad<sup>23</sup>.

A pesar de que en los pacientes ancianos, de forma global, aumenta tanto el riesgo de ictus como de hemorragia, en nuestro estudio es destacable el mayor riesgo trombótico. Nuestros pacientes presentaban una carga trombótica muy elevada (CHA2DS2-VASc medio de 5,18) con un riesgo hemorrágico moderado-alto. Estos resultados, similares a los publicados del registro BAF en nonagenarios<sup>24</sup>, contrastan con una tasa de anticoagulación del 68,4%. Esta tasa es claramente insuficiente, si bien algo superior a la encontrada en otras series de pacientes ancianos (entre 32 y 59%<sup>2,25,26</sup>), a pesar de su mayor beneficio, demostrado en estudios como el BAFTA<sup>7</sup>, donde la utilización de warfarina frente a ácido acetilsalicílico en pacientes mayores de 75 años con FANV se asoció a una reducción significativa del ictus incapacitante, de la hemorragia intracraneal y del embolismo periférico (1,8 frente 3,8% episodios/año; RR: 0,48; NNT: 50), con un riesgo similar de hemorragia mayor.

El beneficio relativo de la antiagregación, a diferencia de lo que ocurre con la anticoagulación, disminuye con la edad<sup>27</sup>. De forma consecuente, las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de ácido acetilsalicílico como una alternativa aceptable al tratamiento con ACO en los pacientes ancianos, limitando su uso exclusivamente a los pacientes que rechacen cualquier tipo de ACO o que no puedan tolerarlos por motivos no relacionados con el riesgo de hemorragia<sup>17</sup>.

Los pacientes de nuestro estudio que no recibían ningún tratamiento antitrombótico (13,8%) tenían una FA de menor tiempo de evolución. Este hecho probablemente indica que cuando el diagnóstico de la FANV se realiza en edades más avanzadas se evita administrar tratamiento antitrombótico. Diversos estudios han demostrado también que cuanto mayor es la edad de diagnóstico menor es la utilización del tratamiento antitrombótico y en particular de anticoagulantes<sup>25,28</sup>. De hecho, nuestros resultados muestran también que las edades más avanzadas y el diagnóstico de la FANV en el año previo al ingreso se asociaron con una mayor probabilidad de recibir AAG frente a ACO.

Por otra parte, los pacientes sin tratamiento antitrombótico tenían una mayor prevalencia de dependencia grave o total. Este hecho es compatible con una buena práctica clínica y se explica por la existencia de un escaso margen de prevención de incapacidad y de mejoría de expectativa de vida, determinadas por su avanzado deterioro funcional, situación en la que el objetivo de sus cuidados médicos debería ser paliativo y centrarse en aspectos de calidad y no cantidad de vida, de modo similar a lo que ocurre en los casos de demencia avanzada<sup>29</sup>.

Los pacientes con FA permanente recibían en mayor medida ACO frente a la FA persistente y paroxística, de forma similar a otros estudios nacionales<sup>11,12</sup>, a pesar de estar ampliamente demostrado que la indicación de ACO debe de ser independiente del tipo de FA<sup>17</sup>. Este dato refleja la persistencia de una menor percepción del riesgo embólico asociado a la FA paroxística y persistente por parte de los médicos.

Asimismo, observamos que aunque la antiagregación no disminuye el riesgo de hemorragia mayor frente a la anticoagulación<sup>7</sup>, las puntuaciones elevadas en la escala HAS-BLED se asociaron con un mayor uso de AAG. El riesgo hemorrágico es uno de los principales limitantes en la prescripción de ACO<sup>30</sup> y sigue siendo una de las razones por las que se prescriben AAG. Igualmente, las caídas y los antecedentes de hemorragia previa son 2 factores que suelen asociarse, no siempre de forma adecuada, con menor prescripción de antitrombóticos<sup>30</sup>, sin embargo en nuestro estudio no hemos hallado esta asociación. Sí encontramos, como era esperable, que los pacientes con un diagnóstico previo de síndrome coronario agudo recibían con más frecuencia AAG, dada la indicación formal de los mismos por enfermedad vascular coronaria.

Nuestro estudio presenta diversas limitaciones. Los hallazgos solo pueden ser extrapolados a la población muy anciana ingresada en un hospital. El registro NONAVASC es un estudio transversal, que impide conocer causalidad, por lo que solo podemos generar hipótesis asociativas. La información registrada se obtuvo a través de entrevistas con los pacientes o familiares y los datos registrados en las historias clínicas, por lo que no podría descartarse un cierto sesgo de información. A pesar de ello, creemos que tiene importantes fortalezas como el tratarse de un estudio multicéntrico nacional, el importante tamaño muestral y la metodología utilizada, que permiten dar contestación a los objetivos planteados.

Concluimos que los pacientes muy ancianos con FANV ingresados en servicios de MI presentan una elevada comorbilidad, destacando principalmente las enfermedades cardiovasculares. El porcentaje de pacientes anticoagulados es escaso y la antiagregación continúa siendo la estrategia que reciben con mayor frecuencia los pacientes más ancianos, con mayor riesgo hemorrágico y con deterioro cognitivo avanzado, a pesar del menor beneficio neto de la misma.

## Conflicto de intereses

El presente estudio ha sido financiado a través de una beca de los Laboratorios Bayer. El laboratorio no ha participado en el análisis de los datos, la valoración de los resultados ni en la elaboración del manuscrito.

## Agradecimientos

A los Laboratorios Bayer y a S&H Medical Science por el soporte logístico del estudio.

A todos los investigadores del estudio NONAVASC: E. Jarauta Simón, I. García Polo, J.C. Arévalo Lorigo, J. Portillo Sánchez, I. Martínez Moreno, C. de la Guerra Acebal, C. Argüello Martín, S.I. Aranda Sánchez, I. Novo Veleiro, M. Pena Seijo, F. Salgado Ordoñez, J.A. Vargas Hitos, J. González Moraleja, N.R. Tobares Carrasco, P. Freixas Descarrega, I. Campodarve Botet, C. Fernández Capitán, L.M. Palomar Rodríguez, A.B. Gómez Belda, D. Chivite Guillén, M.A. Rico Corral, J.L. Hernández Hernández, E. Coloma Bazán, X. Sobrino Martínez, J. Grandes Ibáñez, M. Martín Millán, R. Cuenca Acevedo, J.B. Pérez Lorenz, A. de la Peña Fernández, G. López Castellanos, E. Montero Hernández, E. Calderón Sandubete, C. Lahoz Rallo, A. de los Santos Moreno, J.A. Martínez Muradas, J. Alfonso Megido, J.I. Cuende Melero, R. Cotos Cancas, J.J. Tamarit García, F. Bonilla Rovira, A. Epalza Bueno, M. Morales Conejo, L. Manzano Espinosa, S. Freire Castro, A. Rodríguez González, M. Mendiña Guillén, A. López Suárez, J.F. Sánchez Muñoz-Torrero, M.D. Martín Escalante, J.A. Ortiz Minuesa, J.C. Martínez-Acitores, M.B. Alonso Ortiz, D. Filella Agulló, H. Ágreda López, M. Romero Jiménez, M.E. Fernández Pérez, J.L. Díaz Díaz, C. Pérez Bocanegra, R. Martínez Fernández, J.A. Nieto Rodríguez, J. Masferrer Serra, L. Mérida Rodrigo, J.M. Varela Aguilar, A. Muijal Martínez, L. Castilla Guerra, P. Castellanos Llauger, G. Tiberio López, E. Guevara Sierra y J. Fernández Pardo.

## Bibliografía

- Gómez- Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–69.
- López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231–7.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
- Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:229–34.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J*. 2007;28:1962–7.
- Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: A 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke*. 2006;37:1969–74.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al., BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503.
- Sardar MR, Badri M, Prince CT, Seltzer J, Kowey PR. Underrepresentation of women, elderly patients, and racial minorities in the randomized trials used for cardiovascular guidelines. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1868–70.
- Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, et al., Grupo de trabajo de Riesgo vascular de la SEMI. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:143.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al., Investigators of the PREV-ICTUS Study. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616–24.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47–53.
- Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivas G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:279–86.
- Lackie CL, Garbarino KA, Pruetz JA. Warfarin therapy for atrial fibrillation in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002;36:200–4.
- Rouaud A, Hanon O, Boureau AS, Chapelet G, de Decker L. Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: A French national cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10:e0119043.
- Suárez Fernández C, Camafort M, Cepeda Rodrigo JM, Díez-Manglano J, Formiga F, Pose Reino A, et al. Tratamiento antitrombótico en el paciente anciano con fibrilación auricular. *Rev Clin Esp*. 2015;215:171–81.



16. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanov F, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:530–9.
17. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
18. Guindo Soldevila J, Martínez Ruiz MD, Durán Robert I, Tornós P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13:9–13.
19. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uiter MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: A prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:342–6.
20. Bertrán J, Pasarín A. La escala de Barthel en la valoración funcional de los ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1992;27:135.
21. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–9.
22. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention on octogenarians with AF (WASPO). *Age Ageing*. 2007;36:151–6.
23. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298–307.
24. Wutzler A, von Ulmenstein S, Attanasio P, Huemer M, Parwani AS, Boldt LH, et al. Treatment of nonagenarians with atrial fibrillation: Insights from the Berlin Atrial Fibrillation (BAF) Registry. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:969–72.
25. Scowcroft AC, Lee S, Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: An analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000–2009. *Heart*. 2013;99:127–32.
26. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: The challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006;37:1075–80.
27. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410–6.
28. Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY, et al., REPOSI investigators. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: Insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:912–20.
29. Formiga F, Fort I, Reig L, Robles MJ, Espinosa MC, Rodríguez D. Atrial fibrillation in elderly patients with dementia. *Gerontology*. 2009;55:202–4.
30. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:999–1002.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejim](http://www.elsevier.com/locate/ejim)

Original article

# Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry

A. Gullón<sup>a,\*</sup>, F. Formiga<sup>b</sup>, M. Camafort<sup>c</sup>, J.M. Mostaza<sup>d</sup>, J. Díez-Manglano<sup>e</sup>, J.M. Cepeda<sup>f</sup>, I. Novo-Veleiro<sup>g</sup>, A. Pose<sup>g</sup>, C. Suárez Fernández<sup>a</sup>, on behalf of the NONAVASC study group. Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine

<sup>a</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of La Princesa, Madrid, Spain<sup>b</sup> Internal Medicine Department, Geriatric Unit, University Hospital of Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain<sup>c</sup> Internal Medicine Department, University Hospital Clínic, Barcelona, Spain<sup>d</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of La Paz-Carlos III, Madrid, Spain<sup>e</sup> Internal Medicine Department, University Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain<sup>f</sup> Internal Medicine Department, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, Spain<sup>g</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 29 May 2017

Received in revised form 14 September 2017

Accepted 18 September 2017

Available online 24 September 2017

### Keywords:

Elderly

Atrial fibrillation

In-hospital mortality

Barthel index

Functional status

## ABSTRACT

**Objectives:** Atrial fibrillation (AF) has been associated with higher mortality. We aimed to identify the baseline predictors of in-hospital mortality among elderly patients with non-valvular AF (NVAF) hospitalised for any reason.

**Methods:** Observational, prospective and multicentre study was carried out on patients with NVAF over the age of 75, who had been admitted for any acute medical condition to Internal Medicine departments in Spain.

**Results:** We evaluated 804 patients with a mean age of  $85 \pm 5.1$  years, of which 53.9% were females. During the hospitalization 10.1% ( $n = 81$ ) of the patients died. The patients who died were older, had a greater percentage of institutionalization, worse previous basic functional status (Barthel Index), worse cognitive performance at admission and greater proportion of frailty and sarcopenia. Logistic regression multivariate analysis identified that the strongest determinants of in-hospital mortality were the baseline functional status (Barthel Index) (OR for total dependency 4.73, 95% CI 2.32–9.63), and admissions for stroke (OR 3.55, 95% CI 1.41–8.90) and acute renal failure (OR 1.93, 95% CI 1.12–3.32).

**Conclusion:** The overall in-hospital mortality of elderly patients with NVFA is high. Among all factors evaluated in the global geriatric assessment the baseline functional status was the strongest predictor for in-hospital mortality on this population.

© 2017 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The global burden of atrial fibrillation (AF) has been increasing due to ageing of the world population. AF is the most common chronic cardiac rhythm disorder and its prevalence increases from <1% in the age range below 50 years to 8–10% in older ages [1,2], reaching 31% in elderly patients hospitalised for any cause in our area [3]. AF is associated

with significant morbidity and mortality from all causes, especially in the oldest population [4].

There are numerous studies describing increased mortality in patients with AF during hospitalizations for specific pathologies such as stroke [5], ischemic heart disease [6] or heart failure [7]. The in-hospital mortality of patients of all ages with AF as principal discharge diagnosis has been previously reported [8,9,10]. However, only a few studies have evaluated the in-hospital mortality of patients, hospitalised for any cause, who have concomitant AF [11,12].

None of these studies focused on elderly patients with AF, a population group with a greater number of co-existing conditions and therefore an increased risk of adverse outcomes [13]. In this population mortality appears to be conditioned, at least partially, by frailty, and functional and cognitive status [14].

The main aim of our study was to assess the global in-hospital mortality of elderly patients (aged 75 or more) with non valvular AF (NVAF)

\* Corresponding author at: Internal Medicine Department, University Hospital of La Princesa, Institute for Biomedical Research IIS-IPrincesa, C/Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain.

E-mail addresses: [a.gullon.ojesto@hotmail.com](mailto:a.gullon.ojesto@hotmail.com), [alejandra.gullon@salud.madrid.org](mailto:alejandra.gullon@salud.madrid.org) (A. Gullón), [fformiga@bellvitgehospital.cat](mailto:fformiga@bellvitgehospital.cat) (F. Formiga), [miguel.camafort@gmail.com](mailto:miguel.camafort@gmail.com) (M. Camafort), [josemaria.mostaza@salud.madrid.org](mailto:josemaria.mostaza@salud.madrid.org) (J.M. Mostaza), [jdíez@aragon.es](mailto:jdíez@aragon.es) (J. Díez-Manglano), [jmcepedarodrigo@gmail.com](mailto:jmcepedarodrigo@gmail.com) (J.M. Cepeda), [ignacio.novo.veleiro@gmail.com](mailto:ignacio.novo.veleiro@gmail.com) (I. Novo-Veleiro), [antonioposereino@gmail.com](mailto:antonioposereino@gmail.com) (A. Pose), [csuarezf@salud.madrid.org](mailto:csuarezf@salud.madrid.org) (C. Suárez Fernández).

hospitalised by any cause. Furthermore we tried to identify which clinical or functional characteristics and concomitant diseases, presented at admission, were associated with higher in-hospital mortality.

## 2. Patients and methods

The NONAVASC registry was an observational, prospective, multi-centre study, conducted in Internal Medicine departments of 64 hospitals from all the Spanish regions, with the participation of 76 investigators. They were required to include at least ten consecutive patients older than 75 years, hospitalised for any reason, with previous NVAF diagnosis or incident AF at admission, who gave their written informed consent to participate in the registry. NVFA was not necessarily the primary diagnosis.

This study has been described previously [15]. Briefly, the inclusion period was conducted between October 2014 and May 2015. Data collection was performed in an anonymised data base elaborated online for this purpose, which included sociodemographic parameters, and clinical, laboratory, therapeutic and evolutionary records. NVAF was defined as those cases in which the arrhythmia appeared in the absence of moderate to severe rheumatic mitral stenosis or valvular prosthesis [16]. Thrombotic and haemorrhagic risk stratification was performed using the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC [17] (Cardiac failure or dysfunction, Hypertension, Age  $\geq$  75 years (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled)-Vascular disease, Age 65–74 years and Sex category (Female)) and the HAS-BLED score [18] (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalised ratio (INR), Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly).

Chronic renal insufficiency was defined as estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min.

Acute renal failure was defined according to the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) diagnostic criteria: increase of 0.3 mg of the basal creatinine levels in the last 48 h or >50% in the last 7 days [19]. Acute heart failure was defined according to the AHA (American Heart Association) guidelines and the Framingham criteria [20].

The diagnoses that justified the hospital admissions were collected. Each patient could present several diagnoses, which were not necessarily exclusive.

The assessment of the social, functional and cognitive status at admission was evaluated through a personal interview with the patient or primary caregiver. The comorbidity grade was evaluated through the Charlson Comorbidity index [21]. The functional status was evaluated according to the Barthel index (BI) (range from 0 to 100) regarding the level of dependence for the realization of basic activities of daily living (BADL) [22]. We established four categories: total (BI  $\leq$ 20), severe (BI = 21–40), moderate (BI = 41–60) and mild functional impairment (BI = 61–99). Finally, the cognitive status was evaluated with the Short Portable Mental Status Questionnaire (Pfeiffer) that ranges from 0 to 10 [23], and the cognitive impairment through the Global Deterioration Scale (GDS) [24]. We considered moderate to severe cognitive impairment GDS scores  $\geq$ 5. The 5-item FRAIL scale was used for screening for frailty [25]. We considered the results as frail (3–5 points), pre-frail (1–2 points) and robust (0 points) health status. Sarcopenia was evaluated through the SARC-F questionnaire [26]. Greater scores than 4 points were predictive of sarcopenia.

The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research (CEIC) at the University Hospital of La Princesa (Madrid). It was sponsored by the Spanish Foundation of Internal Medicine and the Spanish Society of Internal Medicine.

### 2.1. Data analysis

Normally distributed continuous variables were reported as means  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range (IQR). Categorical variables were reported as absolute frequencies and

percentages. Normal or non-normal distributions of continuous variables were assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. The Student *t*-test was used to compare continuous variables, following the performance of Levene's test for equality of variances. We used the chi-square statistic and the Fisher's exact test for the comparison between categorical variables. To identify factors associated with in-hospital mortality multivariate logistic regression analyses were performed. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. We performed two logistic regression models. In the first one the variables included were age, sex and all the baseline clinical variables with a *p* value < 0.10 in the univariate analysis. In the second one we additionally included the diagnoses at admission that were relevant in the univariate analysis. Finally, we repeated the same second regression model including only the patients with NVAF already known before the admission. Statistical significance was accepted for a 2-sided *p* value < 0.05. All analyses were performed with SPSS program, version 15.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA).

## 3. Results

A total of 804 patients were recruited. The mean age was  $85 \pm 5.1$  years (range 75–101), 53.9% were women and in most cases (89.3%) community-dwelling. Women were older than men (85.8 vs. 83.8; *p* < 0.0001). NVAF had been diagnosed before admission in 741 (93%) patients. AF was permanent in 75.4% of the cases, persistent in 7.6% and paroxysmal in 17%. During index hospitalization 81 (10.1%) patients died. Table 1 shows the comparison of baseline characteristics between the patients who survived and those who died.

Global geriatric assessment at admission showed that 67.8% of the patients reached criteria of high comorbidity, 61.4% were classified as mild dependent or independent for BADL and most of them (76.4%) had no dementia criteria (GDS between 1 and 3). The patients who died were older, presented a greater percentage of institutionalization and dementia, worse previous functional status and worse cognitive performance at admission. They also had greater proportion of frailty and worse scores on the sarcopenia scale.

Cardiovascular pathologies and infections were the main causes that led to hospitalization. The most frequent diagnoses at admission were heart failure (42.3%), acute renal failure (40.5%) and respiratory tract infection (37.6%). Among those patients with heart failure almost half of them suffered also from acute renal failure (48, 6%), probably as part of a type 1 or 3 cardiorenal syndrome. The most prevalent among the patients who died during the hospitalization were acute renal failure and respiratory tract infection. Table 2 shows the distribution of the different diagnoses at admission in both patient groups.

There were no differences in the pre-admission prescription rates of the different types of antithrombotic therapies between those who died and those who survived: antiplatelet therapy (23.6% vs 22.1%; *p* = 0.773), anti-vitamin K (AVK) (50% vs 46.6%; *p* = 0.587), low molecular weight heparins (LMWH) (4.2% vs. 2.2%; *p* = 0.406) and direct oral anticoagulants (DOA) (2.8% vs 8.7%; *p* = 0.082). Differences in the prescription rates of other cardiovascular-related medications (including beta-blockers, renin-angiotensin-aldosterone system blockers, calcium antagonist, diuretics, statins, amiodarone, digoxin and nitrates) were neither found.

### 3.1. Health status variables associated with global in-hospital mortality

The first logistic regression multivariate analysis showed that the functional status at admission (evaluated through the BI) was the only variable that maintained a significant association with in-hospital mortality. The risk increased according to the degree of dependence. The OR for the totally dependent patients was 4.18, 95%CI (2.09–8.34) compared to the mild or non-dependent (*p* < 0.001). Table 3 shows the results of the multivariate analysis.

**Table 1**

Comparison of baseline characteristics between the patients who died during hospitalization and those discharged alive.

NONAVASC	All	Patients who died	Patients discharged alive	p
n (%)	804 (100)	81 (10.1)	723 (89.9)	
Age, mean ( $\pm$ SD) (years)	85 ( $\pm$ 5.1)	86.1 ( $\pm$ 5)	84.8 ( $\pm$ 5)	0.022
Female n (%)	433 (53.9)	43 (53.1)	390 (53.9)	0.884
Previous AF diagnosis n (%)	741 (93)	72 (92.3)	669 (93)	0.809
Institutionalized n (%)	84 (10.7)	15 (19.2)	69 (9.7)	0.010
Previous Cardiovascular risk factors n (%)				
Hypertension	697 (87.6)	69 (88.5)	628 (87.5)	0.801
Diabetes	487 (38.9)	25 (31.6)	285 (39.7)	0.164
Dyslipidemia	351 (44.3)	32 (41.6)	319 (44.6)	0.615
Obesity	194 (27.8)	21 (31.3)	173 (27.4)	0.495
Active smoking	29 (3.8)	2 (2.8)	27 (3.9)	0.794
Previous diagnoses of Cardiovascular diseases n (%)				
Heart failure	519 (65.4)	49 (63.6)	470 (65.6)	0.737
Ischemic cardiopathy	189 (24.4)	18 (22.8)	171 (24.5)	0.731
Stroke	130 (16.4)	17 (21.5)	113 (15.8)	0.193
Peripheral arteriopathy	101 (12.7)	11 (13.9)	90 (12.6)	0.739
Chronic renal insufficiency <sup>a</sup>	352 (45)	35 (45.5)	317 (44.9)	0.926
Cancer history	121 (15.6)	11 (14.5)	110 (15.7)	0.781
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC Score	5.18 $\pm$ 1.4	5.09 $\pm$ 1.4	5.19 $\pm$ 1.4	0.529
HAS-BLED Score	2.65 $\pm$ 1.2	2.73 $\pm$ 1.2	2.64 $\pm$ 1.2	0.573
Number of hospitalizations in the last year	1.51 $\pm$ 1	1.57 $\pm$ 1	1.50 $\pm$ 1	0.753
Number of chronic drug prescription	8.5 $\pm$ 3.5	8 $\pm$ 3.3	8.6 $\pm$ 6	0.129
Dementia GDS n (%)				
GDS 1–3	560 (76.4%)	41 (50.6%)	519 (71.7%)	
GDS 4–5	116 (15.8%)	13 (16%)	103 (14.2%)	0.015
GDS 6–7	57 (7.8%)	14 (17.25)	43 (5.9%)	
Moderate-severe cognitive impairment (GDS $\geq$ 5)	99 (13.5%)	20 (29.4%)	79 (11.9%)	<0.0001
Pfeiffer score	3.53 $\pm$ 3	5.6 $\pm$ 3.3	3.3 $\pm$ 2.9	<0.0001
Barthel Index	66.5 $\pm$ 31	49.8 $\pm$ 34	68.3 $\pm$ 30	<0.0001
Total dependency <sup>b</sup>	100 (12.8%)	20 (26%)	80 (11.3%)	
Severe dependency	92 (11.7%)	14 (18.2%)	78 (11%)	<0.0001
Moderate dependency	111 (14.2%)	15 (19.5%)	96 (13.6%)	
Mild or no dependency	481 (61.4%)	28 (36.4%)	453 (64.1%)	
Charlson Comorbidity Index	3.97 $\pm$ 2.6	4.38 $\pm$ 2	3.92 $\pm$ 2.6	0.144
Frailty <sup>c</sup>	380 (50.3%)	45 (63.4%)	335 (49%)	0.021
Sarcopenia <sup>d</sup>	368 (49.8%)	47 (67.1%)	321 (48%)	0.002

AF: atrial fibrillation; GDS: Global Deterioration Scale; SD: standard deviation.

<sup>a</sup> eGFR < 60 mL/min.<sup>b</sup> Barthel index categories: total (BI  $\leq$  20), severe (BI = 21–40), moderate (BI = 41–60) and mild or no dependency (BI = 61–99).<sup>c</sup> FRAIL scale  $\geq$  3 points.<sup>d</sup> SARC-F scale  $>$  4 points.

In the second model including diagnoses at admission, the strongest determinant of death was also baseline BI. The OR for total dependency was 4.73, 95%CI (2.32–9.63),  $p < 0.001$ ; followed by diagnosis at admission of stroke [OR 3.55, 95%CI (1.41–8.90),  $p = 0.007$ ] and acute renal failure [OR 1.93, 95%CI (1.12–3.32),  $p = 0.017$ ].

When we repeated this second model including only the 741 patients with pre-admission NVFA diagnosis it showed similar results: baseline BI and admissions due to stroke and acute renal failure were the only significant determinants for in-hospital mortality. The OR for total dependency was 4.53, 95%CI (2.17–9.41),  $p < 0.001$ . The OR for

stroke was 4.73, 95%CI (1.84–12.19),  $p < 0.001$  and for acute renal failure 1.89, 95%CI (1.07–3.34),  $p = 0.028$ .

Fig. 1 shows the in-hospital mortality proportion observed according to previously identified associated factors.

#### 4. Discussion

The most relevant findings of this study are that one in ten elderly patients with NVFA hospitalised for any reason dies during admission, and that the ability to perform basic activities of daily living before

**Table 2**

Comparison of the diagnoses at admission between the patients who died and those discharged alive.

Diagnoses at admission n (%)	All <sup>a</sup>	Patients who died <sup>a</sup>	Patients discharged alive	p
Cardio-vascular diseases	394 (50.6)	34 (43)	360 (51.4)	0.157
Heart failure	330 (42.3)	26 (32.9)	304 (43.4)	0.118
ACS	43 (5.5)	4 (5)	39 (5.5)	0.900
Stroke	39 (5)	8 (10.1)	31 (4.4)	0.008
Infections	400 (52.1)	42 (53.2)	358 (52)	0.839
Respiratory tract infection	289 (37.6)	33 (41.7)	256 (37.1)	0.371
Urinary tract infection	70 (9.1)	3 (3.7)	67 (9.7)	0.065
Acute renal failure	309 (40.5)	43 (55.1)	266 (38.8)	0.005
Cardiorenal syndrome <sup>b</sup>	155 (20.3)	15 (45.5)	140 (40.9)	0.615
Hemorrhagic causes	70 (9.2)	9 (11.5)	61 (8.9)	0.445

ACS: acute coronary syndrome.

<sup>a</sup> Each patient could present several reasons for admission, which were not necessarily exclusive.<sup>b</sup> Patients with simultaneous diagnosis at admission of heart failure and acute renal failure.

**Table 3**

Multivariate analysis of health status variables associated with global in-hospital mortality.

	Model I <sup>a</sup>			Model II <sup>b</sup>		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Barthel Index categories						
Mild or no dependency	1			1		
Moderate dependency	2.39	1.15–4.97	0.019	2.34	1.10–4.96	0.026
Severe dependency	2.62	1.19–5.78	0.017	2.93	1.31–6.58	0.009
Total dependency	4.18	2.09–8.34	<0.001	4.73	2.32–9.63	<0.001
Male sex	1.36	0.95–2.80	0.074	1.66	0.96–2.89	0.070
Stroke				3.55	1.41–8.90	0.007
Acute Renal failure				1.93	1.12–3.32	0.017

<sup>a</sup> Variables included: age, sex, BI, moderate-severe cognitive impairment (GDS), Pfeiffer score, sarcopenia and frailty.

<sup>b</sup> Variables included: age, sex, BI, moderate-severe cognitive impairment (GDS), Pfeiffer score, sarcopenia, frailty, diagnosis at admission of stroke and diagnosis at admission of acute renal failure.

admission is the best predictor for identifying patients at the highest risk of in-hospital mortality.

The association between AF and higher mortality rates is well known. Data from the Framingham study demonstrated 1.5-fold mortality risk in men and 1.9-fold in women, after adjustment for associated cardiovascular conditions [27]. The Swedish national case-control study showed that all-cause mortality, adjusted for concomitant diseases, was higher in patients with incident AF compared with controls, especially during the first year after the diagnosis [28]. In a retrospective nationwide French study of patients with AF with a mean age of 78 years, 9.4% died during hospitalization [10], very similar to our result in the NONAVASC's older patients. In contrast, a Greek prospective study of younger patients reported very low in-hospital mortality (0.8%) [29]. This contrast could be explained because of the differences between our samples.

They had a mean age of 71 years, a median length of hospitalization of 2 days and fewer comorbidities (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score of 3, history of heart failure in 39.9%, chronic renal failure in 10% of the patients, etc.). Another retrospective analysis of all patients hospitalised with AF in Qatar from 1991 through 2010 (mean age for men 54.5 years and 59 for women) reported an in-hospital mortality rate around 4% [12].

In any case, the in-hospital mortality rate found in our elderly NVAF population doubled the global hospitalised elderly patients' (with and without NVAF) mortality described in the Reposi study [30].

In our study, the baseline functional status, evaluated through the BI, is the best predictor of in-hospital mortality. Our results are difficult to compare because none of the previous AF studies focused on elderly patients and none of them incorporated a geriatric functional assessment into their variables.

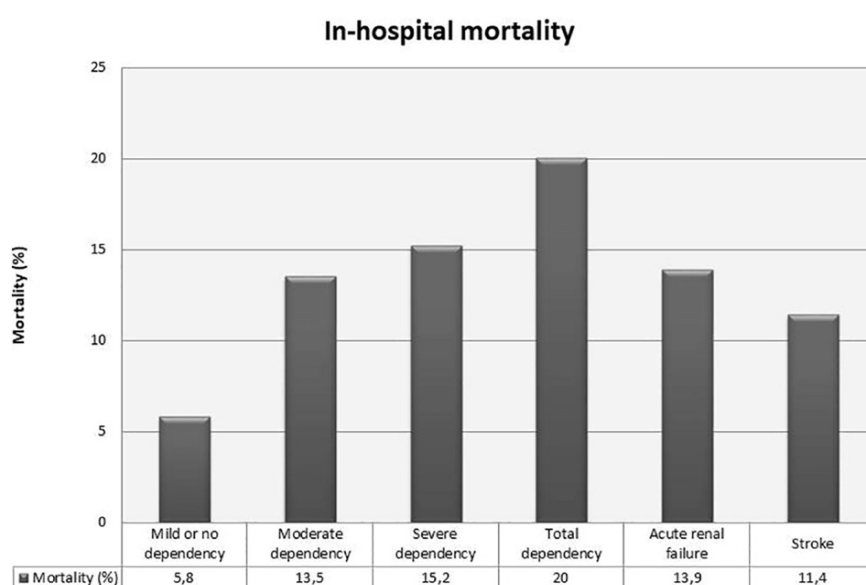
Functional impairment has been identified as an important predictor of in-hospital mortality in elderly medical patients, with a stronger influence compared to comorbidities and other laboratory parameters [31]. The impairment in activities of daily living (ADL) has been also related with short (90 days) and long term (1 and 2 years) mortality in older hospitalised patients [32,33].

The BI, in particular severe and total dependency (BI ≤40), has been associated with in-hospital mortality in elderly patients hospitalised for any reason in Internal Medicine and Geriatric departments [30,34], and also in nonagenarians [35].

Our results in hospitalised elderly patients with NVAF coincide with those previously described and, unlike what could initially be expected, functional status resulted in being a stronger predictor of in-hospital mortality compared to other factors such as the thrombotic and haemorrhagic risk, the severity of chronic conditions, treatment strategies or laboratory tests.

These data support the use of the Barthel Index as an easy and quick tool (<5 min are needed), key to stratify prognosis of elderly patients with NVAF hospitalised in Internal Medicine departments.

Others geriatric topics such as frailty have been assessed in elderly patients with AF, especially evaluating their influence in the prescription of anticoagulant treatments [36]. Nguyen et al. [14] evaluated the impact of frailty on 6-month mortality after hospitalization, but not on in-hospital mortality. In our study, frailty as well as sarcopenia and poor cognitive status were associated with in-hospital mortality but lost the significance in the multivariate analysis. Therefore, it seems that in our population the Barthel Index represents functionality in a more global way. These results could be also explained by the relevant influence of the acute illness on in-hospital mortality. The patients that were admitted for stroke or for acute renal failure had higher probabilities of dying during hospitalization. These associations have been also identified in previous studies [10,12,37].



**Fig. 1.** Mortality proportion observed according to the different associated factors.



The influence of gender on in-hospital mortality of AF-patients is controversial. Our results showed an absence of relevant differences between the sexes. Khairallah and colleagues [34] demonstrated that male sex was an independent predictor of in-hospital mortality. The same results were obtained in the Qatar study [12]. In contrast, the Swedish study [28] found the highest relative risk of death in women.

Other predictors of mortality reported in hospitalised patients with AF are age [10,11,12,34], cancer [10,28], diabetes mellitus [12], chronic renal impairment [12,28] and cardiogenic shock [12]. In our study, we evaluated all except cardiogenic shock, without finding significant relationships.

There is limited information on the influence of prior anticoagulant use in patients with AF and in-hospital mortality. We did not find statistically significant differences, regardless of the type of therapy received. However, we did find a trend of DOA use in survivors. The absence of the statistical significance could be due to our small sample (61 patients) or a selection bias but definitely this trend should be further explored in future studies.

Our study has several limitations. The findings can only be extrapolated to a very old hospitalised population. Our observational study design can provide evidence of predictive association but not of cause of mortality. We do not have a control group so we cannot estimate relative risks directly attributed to the influence of NVAF. For the in-hospital mortality analysis we evaluated variables presented at the time of admission, but not complications arising during hospitalization, that might have influenced in the mortality rate. Finally, some information was obtained through interviews with the patients/caregivers and retrospective review of medical records, so an information bias cannot be excluded. Despite these limitations, we believe that our study has important strengths, based on its national multicentre study design, its significant sample size and the methodology used, that allowed us to achieve the stated objectives.

In conclusion, in this real-world setting, we found that one in ten elderly patients with NVFA hospitalised for any cause, died during the admission. The concomitant diseases that contributed most to mortality were stroke and acute renal failure, but among all the variables presented at admission, and ahead of those regarding comorbidities, the functional baseline status (evaluated through the BI) was the strongest predictor for in-hospital mortality. These results enhance the importance of incorporating a global geriatric assessment in order to guide and adjust our therapeutic efforts during the management of these complex patients.

## Conflict of interests

The registry website was funded by a grant from Bayer Laboratories. None of the authors have had any relationship with industry and financial associations that might pose a conflict of interest with the manuscript.

## Acknowledgments

We wish to acknowledge all the investigators of the NONAVASC registry for collecting data for the study and also would like to thank Mr. Manuel Gómez and Mrs. Catie Gordon for his kind review of the final draft of the manuscript. The registry website was funded by a grant from Bayer Laboratories. The authors have no disclosures.

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

## References

- [1] Yiin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Oxford Vascular Study. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation* 2014;130:1236–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942>.
- [2] Rådhölm K, Östgren CJ, Alehagen U, Falk M, Wressle E, Marcusson J, et al. Atrial fibrillation (AF) and co-morbidity in elderly. A population based survey of 85 years old subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:e170–. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.10.024>.
- [3] López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J. En representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study. [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2012;138:231–7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.05.023>.
- [4] Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006;37:1969–74. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000230607.07928.17>.
- [5] Kongbunkiat K, Kasemsap N, Travanichakul S, Thepsuthammarat K, Tiamkao S, Sawanyawisuth K. Hospital mortality from atrial fibrillation associated with ischemic stroke: a national data report. *Int J Neurosci* 2015;125:924–8. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.986266>.
- [6] González-Pacheco H, Márquez MF, Arias-Mendoza A, Álvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, González-Hermosillo A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol* 2015;66:148–54. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.11.001>.
- [7] Rivero-Ayerza M, Scholte Op Reimer W, Lenzen M, Theuns DA, Jordaens L, Komajda M, et al. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2008;29:1618–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn217>.
- [8] Patel NJ, Deshmukh A, Pant S. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation* 2014;129:2371–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201>.
- [9] Naderi S, Wang Y, Miller AL, Rodriguez F, Chung MK, Radford MJ, et al. The impact of age on the epidemiology of atrial fibrillation hospitalizations. *Am J Med* 2014;127(158):e1–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.10.005>.
- [10] Fauchier L, Samson A, Chaize G, Gaudin AF, Vainchtock A, Bailly C, et al. Cause of death in patients with atrial fibrillation admitted to French hospitals in 2012: a nationwide database study. *Open Heart* 2015;2:e000290. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000290>.
- [11] Turagam MK, Velagapudi P, Visotcky A, Szabo A, Kocheril AG. African Americans have the highest risk of in-hospital mortality with atrial fibrillation related hospitalizations among all racial/ethnic groups: a nationwide analysis. *Int J Cardiol* 2012;158:165–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.090>.
- [12] Salam AM, AlBinali HA, Al-Mulla AW, Asaad N, Singh R, Al-Qahtani A, et al. Women hospitalized with atrial fibrillation: gender differences, trends and outcome from a 20-year registry in a middle eastern country (1991–2010). *Int J Cardiol* 2013;168:975–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.041>.
- [13] Formiga F, Ferrer A, Mestre D, Brasé A, Soldevila L, Corbella X. High rate of mortality in Spanish community-dwelling population aged 85 with atrial fibrillation after three years of follow-up: the Octabaix study. *Australas J Ageing* 2016 Sep;35(3):216–9. <https://doi.org/10.1111/ajag.12261>.
- [14] Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. The impact of frailty on mortality, length of stay and re-hospitalisation in older patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ* 2016;25:551–7. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.12.002>.
- [15] Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, et al. en representación de los investigadores del estudio NONAVASC. Antithrombotic treatment and characteristics of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation hospitalized at Internal Medicine departments. *NONAVASC registry*. *Med Clin (Barc)* 2017 Mar 3;148(5):204–10. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.042>.
- [16] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European heart rhythm association (EHRA) of the ESC endorsed by the European stroke organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016;37:2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- [17] Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263–72. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>.
- [18] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the euro heart survey. *Chest* 2010;138:1093–100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.
- [19] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1–138.
- [20] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 Oct 15;62(16):e147–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>.
- [21] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [22] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J* 1965;14:61–5.
- [23] Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433–41.
- [24] Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136–9. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>.

- [25] Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012;16:601–8.
- [26] Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:531–2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018>.
- [27] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. *Circulation* 1998 Sep 8;98(10):946–52.
- [28] Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469>.
- [29] Farmakis D, Pipilis A, Antoniou A, Kaliambakos S, Goudevenos J, Anastasiou-Nana M, et al. Clinical profile and therapeutic management of patients with atrial fibrillation in Greece: results from the registry of atrial fibrillation to investigate new guidelines (RAFTING). *Hell J Cardiol* 2013;54:368–75.
- [30] Corrao S, Santalucia P, Argano C, Djade CD, Barone E, Tettamanti M, et al. REPOSI Investigators Gender-differences in disease distribution and outcome in hospitalized elderly: data from the REPOSI study. *Eur J Intern Med* 2014;25:617–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.06.027>.
- [31] Torisson G, Stavenow L, Minthon L, Lontos E. Importance and added value of functional impairment to predict mortality: a cohort study in Swedish medical inpatients. *BMJ Open* 2017 May 30;7(5):e014464. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014464>.
- [32] Covinsky KE, Justice AC, Rosenthal GE, Palmer RM, Landefeld CS. Measuring prognosis and case mix in hospitalized elders. The importance of functional status. *J Gen Intern Med* 1997 Apr;12(4):203–8.
- [33] Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RJ, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA* 1998 Apr 15;279(15):1187–93.
- [34] Torres Moreno B, Núñez González E, Pérez Hernández D De G, Simón Turriate JP, Alastuey Giménez C, Díaz Melián J, et al. Barthel and Charlson indexes for the prognosis of mortality and institutionalization in hospitalized geriatric patients. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009 Jul-Aug;44(4):209–12. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.02.002>.
- [35] Socorro García A, de la Puente M, Perdomo B, López Pardo P, Baztán JJ. Functional status and mortality at month and year in nonagenarians hospitalized due to acute medical illness. *Eur J Intern Med* 2015 Nov;26(9):705–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.007>.
- [36] Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing* 2009;38:156–62. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn293>.
- [37] Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 2004;94:500–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.04.068>.



# Influence of frailty on anticoagulant prescription and clinical outcomes after 1-year follow-up in hospitalised older patients with atrial fibrillation

Alejandra Gullón<sup>1</sup> · Francesc Formiga<sup>2</sup> · Jesús Díez-Manglano<sup>3</sup> · José María Mostaza<sup>4</sup> · José María Cepeda<sup>5</sup> · Antonio Pose<sup>6</sup> · Jesús Castiella<sup>7</sup> · Carmen Suárez-Fernández<sup>8</sup> on behalf of the NONAVASC study group Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine

Received: 17 May 2018 / Accepted: 24 August 2018  
© Società Italiana di Medicina Interna 2018

## Abstract

Frailty is an important prognostic factor in older adults with cardiovascular diseases. We aim to describe the characteristics of elderly hospitalised frail patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and to assess the influence of frailty, along with other functional and health status variables on anticoagulation prescription, 1-year all-cause mortality, and the incidence of ischemic and bleeding complications. An observational, prospective multicentre study was carried out on patients with NVAF over the age of 75, who were admitted to the Internal Medicine departments in Spain. A total of 615 patients were evaluated (mean age  $85.23 \pm 5.16$  years, 54.3% females, 48.3% frail). Frail patients had higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores, more comorbidities and worse functional status and cognitive impairment compared to non-frail. During hospitalisation, 58 (9.4%) patients died (12.5% frail, 6.6% non-frail,  $p=0.01$ ). Among the participants discharged, 69.8% received anticoagulants, 13% anti-platelets only and 16.9% no anti-thrombotics, with no difference by frailty status. Frailty is not a predictor of anticoagulant prescription at discharge (OR 0.93, 95% CI 0.55–1.57), while functional dependency remains significantly associated (OR for severe dependency 0.44, 95% CI 0.23–0.82). After the 1-year follow-up, frail patients have a higher risk of death (HR 1.99, 95% CI 1.43–2.76). Among patients taking anticoagulants, the incidence of stroke and major bleeding is similar between frailty groups. In our study, frailty is related to worse global health status. It has no impact on antithrombotic prescription, nor is a predictor of AF complications, even though frail subjects have a higher mortality during hospitalisation and after 1-year follow-up.

**Keywords** Atrial fibrillation · Anticoagulants · Aged · Frailty · Elderly · Antithrombotic therapy

The members of “The NONAVASC study group Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine” are listed in Acknowledgements section.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11739-018-1938-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Alejandra Gullón  
a.gullon.ojesto@hotmail.com;  
alejandra.gullon@salud.madrid.org

Extended author information available on the last page of the article

## Introduction

The ageing of the world population increases the prevalence and clinical importance of problems such as frailty and atrial fibrillation (AF) [1].

Frailty is an important prognostic factor in older adults, which is associated with fractures, incident disabilities, hospitalisations, and mortality [2]. It is defined as a biological state of increased vulnerability to health stressors resulting from a decline in reserve and function of multiple physiological systems [3].

A relationship between frailty and cardiovascular disease has been demonstrated in several studies [4]. In particular, frailty is associated with poor outcomes in older patients with heart failure [5], myocardial infarction [6], and AF [7]. Due to its potential reversibility, with appropriate therapeutic



interventions, its screening and early detection are of great importance for the prognosis of heart diseases.

AF is the most common dysrhythmia, and its prevalence increases with age, reaching 31% in subjects over 70 years hospitalised for any cause in Spain [8].

The major consequences of AF in older patients are a two-fold increased risk of mortality and a five-fold increased risk of stroke [9]. Although oral anticoagulation therapy (OAT) has been shown to be effective for the prevention of cardio-embolic stroke in this population, it is widely under-used, particularly in the oldest, who are paradoxically those who could benefit the most [10].

Lately, several studies have evaluated the patterns of antithrombotic use among older hospitalised patients with AF. Severe functional impairment, high comorbidity or polypharmacy have been identified as predictors of OAT underuse [11, 12]. Frailty has also been related to non-prescription of OAT, although frail patients present higher thrombotic risk and mortality [13, 14].

None of these studies evaluated frailty simultaneously with the assessment of functional, cognitive and comorbidity status to clarify which condition is more relevant for the anticoagulant prescription.

The principal aims of this study are to describe the characteristics of hospitalised frail patients aged  $\geq 75$  years with non-valvular AF (NVAF), and to assess the influence of frailty and other functional and health status variables on the anticoagulation prescription at discharge. Second, we aim to investigate the impact of frailty on 1-year follow-up outcomes, including all-cause mortality and the incidence of bleeding and thrombotic complications.

## Methods

The NONAVASC registry is an observational, prospective, multicentre study, conducted in the Internal Medicine departments of 64 hospitals from all the Spanish regions. Investigators were required to include at least ten consecutive patients older than 75 years, hospitalised for any reason, with previous NVAF diagnosis or incident AF at admission, who gave their written informed consent to participate in the registry.

This study has been described previously [15]. Briefly, inclusion was conducted between October 2014 and May 2015. NVAF is defined as those cases in which the dysrhythmia appeared in the absence of moderate-to-severe rheumatic mitral stenosis or valvular prosthesis [16]. Thrombotic and haemorrhagic risk stratifications were performed using the CHA2DS2-VASc [17] and the HAS-BLED scores [18].

The social, functional and cognitive status at admission were assessed through a personal interview with the patient or primary caregiver.

The five-item FRAIL Questionnaire was used for screening for frailty, according to the phenotype approach, which evaluates a combination of five conditions: fatigue, resistance, aerobic activity, illnesses and loss of weight [19]. This questionnaire is a simple and rapid screening test validated in several geriatric scenarios [1, 20, 21]. We consider the results as frail (3–5 points), pre-frail (1–2 points) and robust (0 points) health status.

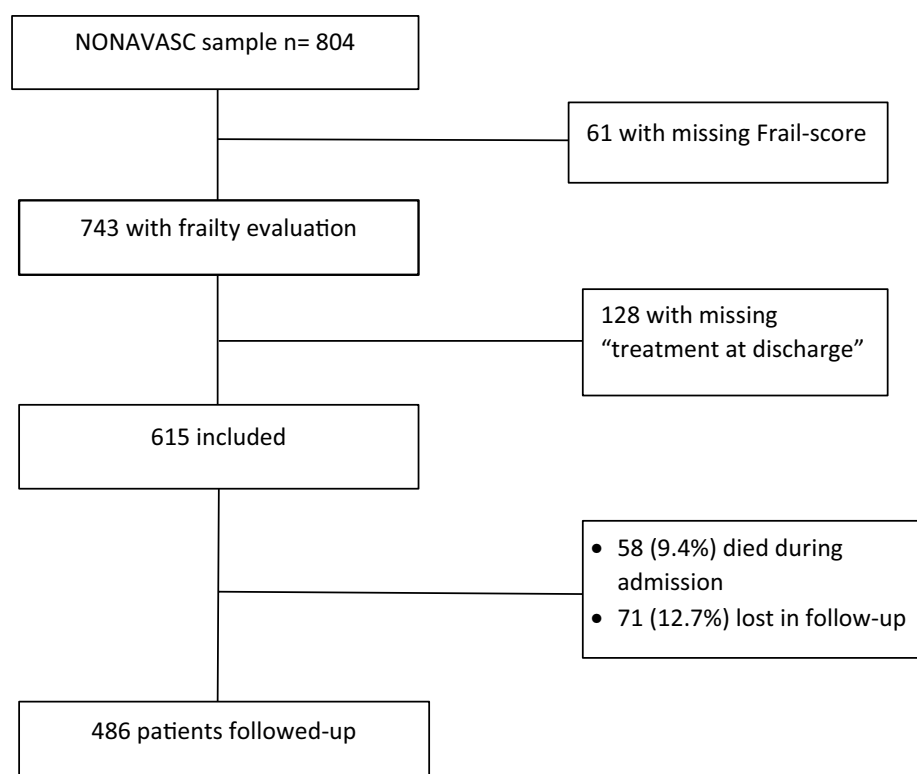
The comorbidity grade was evaluated through the Charlson Comorbidity index [22]. We consider high comorbidity when the score is  $\geq 3$  points. The functional status was evaluated according to the Barthel index (BI) (range from 0 to 100) regarding the level of independence for the realisation of basic activities of daily living (BADL) [23]. We establish four categories: total (BI  $\leq 20$ ), severe (BI = 21–40), moderate (BI = 41–60) and mild functional impairment (BI = 61–99). The cognitive status was evaluated with the Short Portable Mental Status Questionnaire (Pfeiffer) [24]. The categories of cognitive impairment are: severe (8–10 mistakes), mild–moderate (3–7 mistakes), normal (0–2 mistakes). Sarcopenia was evaluated through the SARC-F questionnaire [25]. Scores greater than 4 points are predictive of sarcopenia.

The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with the CKD-EPI Equation and measured in ml/min. The serum albumin concentration was measured in g/dL. Both measures were obtained from a blood extraction performed on admission according to usual clinical practise.

For the purpose of this present study, and since the main objective is the evaluation of the impact of frailty on the anticoagulant prescription, we include only the patients from the initial NONAVASC sample with frailty evaluation and recorded treatment at discharge (Fig. 1 Study flow chart).

After 1-year follow-up, the clinical outcomes evaluated are all-cause mortality, and incidence of haemorrhagic and thrombotic events. Major bleeding is defined according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria as clinically overt bleeding requiring transfusion of at least two units of packed red cells, occurring at a critical site (intracranial, intraocular, intraspinal, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, pericardial or retroperitoneal), or resulting in death [26]. Thrombotic events include acute transient ischaemic attack, thrombotic stroke, cardio-embolic stroke, undetermined stroke and peripheral embolism. Patients lost to follow-up were included in the analyses of prescription patterns but excluded from the 1-year outcome analyses.

The study is approved by the Ethics Committee for Clinical Research (CEIC) of the University Hospital of La Princesa (Madrid). It is sponsored by the Spanish Foundation of Internal Medicine and the Spanish Society of Internal Medicine.

**Fig. 1** Study flow chart for patient inclusion

In some patients with relevant cognitive impairment, the informed consent was obtained from their main caregiver or legal guardian.

### Data analysis

Normally distributed continuous variables are reported as mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range (IQR). Categorical variables are reported as absolute frequencies and percentages. The Student's *t* test is used to compare continuous variables, following the performance of Levene's test for equality of variances. We use the Chi-square statistic and the Fisher's exact test for the comparison between categorical variables. To maximise the statistical power the frailty variable is analysed dichotomized (frail/non-frail). Multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors associated with anticoagulant prescription at discharge, including vitamin K antagonist (VKA), direct oral anticoagulants (DOACs) or low molecular weight heparins (LMWH) versus no prescription of anticoagulants (including together those subjects prescribed with anti-platelets and without thromboprophylaxis). Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. The variables include in the model were age, gender, frailty, Charlson comorbidity index (according to previous knowledge) and the baseline clinical variables with a *p* value  $< 0.10$  in the univariate analysis. We twice performed

the same model, first including the BI as a quantitative variable and then as a categorical one. We also performed, as a sensitivity analysis, a logistic regression evaluating the association of the different stages of frailty status and the anticoagulant prescription, considering the robust category as the reference group. The Kaplan–Meier and log-rank tests were performed to compute the survival curves of the frail and non-frail subjects. Statistical significance is accepted for a two-sided *p* value  $< 0.05$ . All analyses were performed with SPSS programme, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

### Results

A total of 615 patients are included in the study. The excluded patients from the initial NONAVASC sample do not present relevant differences in the clinical or baseline functional variables in comparison to the included subjects. The mean age is  $85.23 \pm 5.16$  years (range 75–101), 54.3% female, and in most cases (89.2%) community-dwelling. The prevalence of frailty is 48.3%; 42% of patients are classified as pre-frail, and 9.8% as robust. NVAf had been diagnosed before admission in 572 (93%) patients. Hypertension is the most prevalent comorbidity (88.3%), followed by heart failure (67.2%) and chronic kidney disease (CKD) (45.2%).

Table 1 shows the comparison of baseline characteristics between frail and non-frail subjects. Frail patients have higher CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores compared to non-frail. They also have a higher prevalence of all cardiovascular comorbidities. In particular, the prevalence of diabetes, heart failure, stroke, peripheral vascular disease and CKD are significantly higher.

Global geriatric assessment at admission shows that, compared with non-frail, frail participants have higher comorbidities, history of more frequent falls, lower BI scores, and more cognitive impairment and sarcopenia.

Cardiovascular pathologies and infections are the main causes that led to hospitalisation. The most frequent diagnoses at admission are heart failure (44.7%), acute renal failure (40.6%) and respiratory tract infection (37.1%). Urinary tract infection and acute renal failure are more prevalent among frail patients: 12.7% frail vs 6.1% non-frail ( $p=0.002$ ) and 45.6% frail vs 36% non-frail ( $p=0.017$ ), respectively, with no differences found in the rest of causes for admission.

### Prescription of antithrombotic and other cardiovascular-related medications

On admission, considering only the participants with previously diagnosed AF, 87.8% were prescribed with any antithrombotic treatment: 69.8% anticoagulants [80.6% vitamin K antagonist (VKA), 14.9% direct oral anticoagulants (DOACs), and 4.5% low molecular weight heparins (LMWH)], 17.9% anti-platelets (APT) only and 9.5% double therapy (anticoagulants and APT). No differences in the antithrombotic prescription rates exist between frail and non-frail participants, although frail patients receive a significantly higher number of medications per day (Table 2). Differences are also not found in the prescription of other cardiovascular-related medications (including beta-blockers, renin–angiotensin–aldosterone system blockers, calcium antagonist, diuretics, statins, amiodarone, digoxin, and nitrates).

The comparison of antithrombotic strategies at admission between the patients who died during hospitalisation and those discharged alive by frailty status is shown in the supplementary material (Table S1).

During hospitalisation, 58 (9.4%) patients died (12.5% frail vs 6.6% non-frail,  $p=0.01$ ), leaving 557 participants discharged. Among those patients, 69.8% received anticoagulants (67.9% VKA, 21.1% DOACs and 11% LMWH), 13.3% APT only and 9.7% double therapy. The percentage of patients with no thromboprophylaxis increased to 16.9%, due to the decrease of anti-platelet prescription (Table 2).

The prevalence of VKA prescription on discharge is lower in frail patients: 42.7% vs 51.5% (OR 0.70, 95% CI 0.50–0.98,  $p=0.037$ ). There are no differences between frail and non-frail in the prescription of other antithrombotic

choices, including anti-platelets only (OR 1.32, 95% CI 0.80–2.15), or even the non-prescription of any thromboprophylaxis (OR 1.23, 95% CI 0.79–1.92).

The antithrombotic strategies prescribed at discharge in the subgroup of subjects whose NVAF was diagnosed during the admission are shown in the supplementary material (Table S2).

### Factors associated with anticoagulant prescription upon discharge (Table 3)

On the univariate statistical analysis, age, paroxysmal AF, the history of acute coronary syndrome, and the CHADS2-VASC and HAS-BLED scores are significantly associated with anticoagulant prescription. Among the variables included in the geriatric global assessment, lower Barthel scores, higher Pfeiffer index scores, and sarcopenia are associated with a decreased likelihood of anticoagulant prescription.

However, in the multivariate analysis, cognitive impairment (Pfeiffer index) and sarcopenia are no longer significant. We decided to adjust the model by Charlson index, according to previous reports [12, 14], even though we did not find differences in the univariate analysis. The BI is the only functioning parameter that remains as an independent predictor of anticoagulant prescription. The OR for severe-total dependency is 0.44 (95% CI 0.23–0.82,  $p=0.01$ ).

Frailty is not a significant predictor of anticoagulant prescription at discharge on the univariate analysis (OR 0.74, 95% CI 0.51–1.07), nor on the multivariate analysis (aOR 0.93, 95% CI 0.55–1.57). However, the probability of receiving anticoagulants at discharge decreases 0.89 (95% CI 0.77–1.03) times for each increase of one point in the FRAIL score. We also evaluated, as a sensitivity analysis, the relationship between the anticoagulant prescription at discharge and frailty as a scale of three categories (frail, pre-frail and robust), being robust the reference group, with similar results. The OR for the pre-frail category is 1.17 (95% CI 0.65–2.12), while the OR for the frail category is 0.75 (95% CI 0.42–1.34).

Among patients with a previous diagnosis of AF, anticoagulated on admission, who do not die during the hospitalisation, 11.2% (39) were discharged without anticoagulant therapy. Frailty is not significantly associated with the discontinuation of the anticoagulation. Differences in the prevalence of frailty between subjects who remained anticoagulated compared with those who withdrew anticoagulation are not statistically significant (43.5% vs 53.8%,  $p=0.221$ ).

Among patients non-anticoagulated on admission, 57 (33.5%) started anticoagulation at discharge. The prevalence of frailty is similar between those who started anticoagulant therapy and those who remained without it (47.4% vs 51.3%,  $p=0.481$ ).

**Table 1** Patient characteristics

	All	Frail	Non-frail	<i>P</i>
<i>n</i> (%)	615	297 (48.3)	318 (51.7)	
Age (years) (mean $\pm$ SD)	85.23 $\pm$ 5.16	85.46 $\pm$ 5.05	85.01 $\pm$ 5.26	0.282
Female	334 (54.3)	181 (60.9)	153 (48.1)	0.001
Previous AF diagnosis	572 (93)	278 (93.6)	294 (92.5)	0.576
AF type				0.450
Permanent	427 (77.4)	212 (78.5)	215 (76.2)	0.523
Persistent	33 (6)	18 (6.7)	15 (5.3)	0.253
Paroxysmal	92 (16.7)	40 (14.8)	52 (18.4)	0.504
CHA2DS2-VASC Score	5.26 $\pm$ 1.37	5.62 $\pm$ 1.41	4.93 $\pm$ 1.24	< 0.0001
HAS- BLED Score	2.64 $\pm$ 1.19	2.88 $\pm$ 1.20	2.41 $\pm$ 1.14	< 0.0001
<b>Cardiovascular diseases and risk factors</b>				
Hypertension	543 (88.3)	266 (89.6)	277 (87.1)	0.344
Diabetes	234 (38)	126 (42.4)	108 (34)	0.031
Dyslipidaemia	252 (41.1)	125 (42.4)	127 (39.9)	0.540
Active smoking	21 (3.6)	11 (3.9)	10 (3.2)	0.324
Ischaemic heart disease	140 (23.3)	68 (23.6)	72 (23.1)	0.877
Heart failure	413 (67.2)	215 (72.4)	198 (62.3)	0.008
Cerebrovascular disease	143 (23.3)	88 (29.6)	55 (17.3)	< 0.0001
Stroke	105 (17.1)	65 (21.9)	40 (12.6)	0.002
TIA	53 (8.6)	34 (11.4)	19 (6)	0.016
Peripheral embolism	34 (5.7)	22 (7.6)	12 (3.9)	0.047
Peripheral vascular disease	83 (13.6)	51 (17.3)	32 (10.1)	0.009
History of bleeding	87 (14.1)	48 (16.2)	39 (12.3)	0.166
Chronic renal insufficiency <sup>a</sup>	276 (45.2)	155 (52.7)	121 (38.3)	< 0.0001
VTE	33 (5.4)	18 (6.1)	15 (4.7)	0.465
Charlson index score	3.94 $\pm$ 2.58	4.67 $\pm$ 2.71	3.27 $\pm$ 2.26	< 0.0001
Charlson classification <sup>b</sup>				< 0.0001
High comorbidity	420 (68.4)	228 (77)	192 (60.4)	< 0.0001
No comorbidity	106 (17.3)	29 (9.8)	77 (24.2)	< 0.0001
History of falls	268 (27.8)	98 (33.8)	70 (22.2)	0.001
Number of falls last year	2.43 $\pm$ 2.03	2.52 $\pm$ 1.95	2.32 $\pm$ 2.14	0.554
Barthel index score	66.00 $\pm$ 31.58	53.14 $\pm$ 30.07	77.94 $\pm$ 28.11	< 0.0001
Barthel categories <sup>c</sup>				< 0.0001
Total-severe dependency	152 (24.8)	106 (35.9%)	46 (14.5%)	< 0.0001
Moderate dependency	88 (14.4)	61 (21.7%)	24 (7.5%)	< 0.0001
Mild or no dependency	373 (60.8)	125 (42.4%)	248 (78%)	< 0.0001
Pfeiffer score	3.51 $\pm$ 3.03	4.06 $\pm$ 3.04	2.99 $\pm$ 2.93	< 0.0001
Pfeiffer categories <sup>c</sup>				< 0.0001
Severe cognitive impairment	77 (13.4)	43 (15.4%)	34 (11.4%)	0.162
Mild-moderate cognitive impairment	238 (41.3)	135 (48.4%)	103 (34.7%)	0.001
No cognitive impairment	261 (45.3)	101 (36.2%)	160 (53.9%)	< 0.0001
Sarcopenia <sup>d</sup>	299 (49.8)	207 (72.4%)	92 (29.3%)	< 0.0001
Serum albumin (g/dL)	3.47 $\pm$ 0.61	3.42 $\pm$ 0.67	3.51 $\pm$ 0.55	0.098
Exitus during admission	58 (9.4)	37 (12.5%)	21 (6.6%)	0.013

*SD* standard deviation, *AF* atrial fibrillation, *TIA* transient ischemic attack, *VTE* venous thromboembolism

<sup>a</sup>eGFR < 60 ml/min

<sup>b</sup>Charlson index categories: high comorbidities ( $\geq 3$  points). No comorbidities (0–1 points)

<sup>c</sup>Barthel index categories: total-severe (BI  $\leq 40$ ), moderate (BI = 41–60) and mild or no dependency (BI = 61–99)

<sup>c</sup>Pfeiffer score categories: severe (8–10 mistakes), mild-moderate (3–7 mistakes), normal (0–2 mistakes)

<sup>d</sup>SARC-F scale > 4 points

**Table 2** Distribution of the antithrombotic strategies on admission and discharge

	All	Frail	Non-frail	<i>P</i>
<b>Admission<sup>a</sup></b>				
<i>n</i> (%)	547	263 (48.1)	284 (51.9)	
No. active ingredients per day	8.54 ± 3.47	9.06 ± 3.54	8.05 ± 3.34	0.001
No. pills per day	9.67 ± 4.55	10.51 ± 4.81	8.91 ± 4.16	< 0.0001
Antithrombotic therapy	480 (87.8)	229 (87.1)	251 (88.4)	0.641
Anti-platelet therapy only	98 (17.9)	51 (19.4)	47 (16.5)	0.386
Anticoagulants	382 (69.8)	178 (67.7)	204 (71.8)	0.310
VKA	308 (56.3)	141 (53.6)	167 (58.8)	0.221
DOACs	57 (10.4)	26 (9.9)	31 (10.9)	0.694
LMWH	17 (3.1)	11 (4.2)	6 (2.1)	0.163
Double therapy <sup>b</sup>	52 (9.5)	25 (9.5)	27 (9.5)	1.000
No thromboprophylaxis	67 (12.2)	34 (12.9)	33 (11.6)	0.641
<b>Discharge</b>				
<i>n</i> (%)	557	260 (46.7)	297 (53.3)	
No. active ingredients per day	8.95 ± 3.34	9.42 ± 3.36	8.53 ± 3.27	<b>0.002</b>
No. pills per day	10.33 ± 4.45	11.08 ± 4.53	9.67 ± 4.27	<b>&lt; 0.0001</b>
Antithrombotic therapy	463 (83.1)	212 (81.5)	251 (84.5)	0.350
Anti-platelet therapy only	74 (13.3)	39 (15)	35 (11.8)	0.265
Anticoagulants	389 (69.8)	173 (66.5)	216 (72.7)	0.112
VKA	<b>264 (47.4)</b>	<b>111 (42.7)</b>	<b>153 (51.5)</b>	<b>0.037</b>
DOACs	82 (14.7)	40 (15.4)	42 (14.1)	0.680
LMWH	43 (7.7)	22 (8.4)	21 (9.7)	0.735
Double therapy	54 (9.7)	21 (8.1)	33 (7)	0.227
No thromboprophylaxis	94 (16.9)	48 (18.5)	46 (15.5)	0.350

VKA vitamin K antagonists, DOACs direct oral anticoagulants, LMWH low molecular weight heparins

<sup>a</sup>Evaluated in patients with previous diagnose of AF<sup>b</sup>Anticoagulant and anti-platelet therapies**Table 3** Factors associated with anticoagulant prescription upon discharge

Variables	Anticoagulants	No anticoagulants	Univariate		Multivariate	
			OR (95% CI)	<i>P</i> value	aOR (95% CI)	<i>P</i> value
Male sex	184 (47.3)	68 (40.5)	1.32 (0.91–1.90)	0.137	1.45 (0.85–2.48)	NS
Age	84.58 ± 5.03	86.35 ± 5.34	0.93 (0.90–0.97)	< 0.001	0.95 (0.91–0.99)	0.049
Paroxysmal AF	49 (13.8)	43 (23.1)	1.76 (1.11–2.7)	0.014	0.41 (0.22–0.74)	0.003
ACS	80 (26.6)	14 (8.5)	2.80 (1.53–5.10)	0.001	2.20 (1.08–4.48)	0.029
CHADS2-VASC score	5.35 ± 1.39	5.11 ± 1.33	1.13 (0.99–1.29)	0.065	1.45 (1.16–1.81)	0.001
HAS-BLED score	2.54 ± 1.19	2.77 ± 1.17	0.84 (0.73–0.98)	0.034	0.74 (0.60–0.91)	0.005
Charlson index	3.94 ± 2.60	3.85 ± 2.57	1.01 (0.94–1.08)	0.682	0.90 (0.81–1.00)	NS
Barthel index	72.25 ± 28.40	56.58 ± 33.93	1.17 (1.10–1.24)*	< 0.001	1.17 (1.05–1.31)*	0.005
Pfeiffer index	2.95 ± 2.70	4.12 ± 3.27	0.87 (0.82–0.93)	< 0.001	0.98 (0.89–1.08)	NS
Frailty	173 (44.5)	87 (51.8)	0.74 (0.51–1.07)	0.112	0.93 (0.55–1.57)	NS
Sarcopenia	164 (42.8)	96 (60)	0.49 (0.34–0.72)	< 0.001	0.92 (0.54–1.49)	NS
History of falls	112 (29.5)	49 (31.6)	0.90 (0.60–1.35)	0.625	–	–

AF atrial fibrillation, ACS acute coronary syndrome, OR odds ratio, aOR adjusted OR, NS non-significant

\*OR calculated for each ten-point variation in Barthel index score

## Outcomes over a 1-year follow-up

Seventy-one participants (12.7%) went missing during the follow-up period (frail 40.8%). Data were available in 486 subjects. The lost patients do not present differences in any of the clinical or functional variables studied compared to the patients with follow-up.

Overall, there are 19 (4.1%) thrombotic complications: ten cardio-embolic strokes, three thrombotic strokes, three undetermined strokes and three transient ischaemic attacks. The incidence of stroke in patients taking anticoagulants is 3%, with no differences between frail and non-frail (2.7% vs 3.2%,  $p=0.79$ ).

There were also 55 bleeding events (11.8%), 65.5% that occurred in patients taking anticoagulants, and 70.9% are considered to be major bleeds. Among those taking anticoagulants, the incidence of major bleeding is 7.9%, with no significant differences between frail and non-frail (7.5% vs 8.1%,  $p=0.84$ ).

During the follow-up year, 161 patients died (33.1%). The Kaplan–Meier survival function indicates that frail participants have a higher probability of dying compared to non-frail (log-rank Mantel–Cox 17.79, 1 df,  $p<0.001$ ) (Fig. 2). Univariate Cox regression analysis shows that frail patients

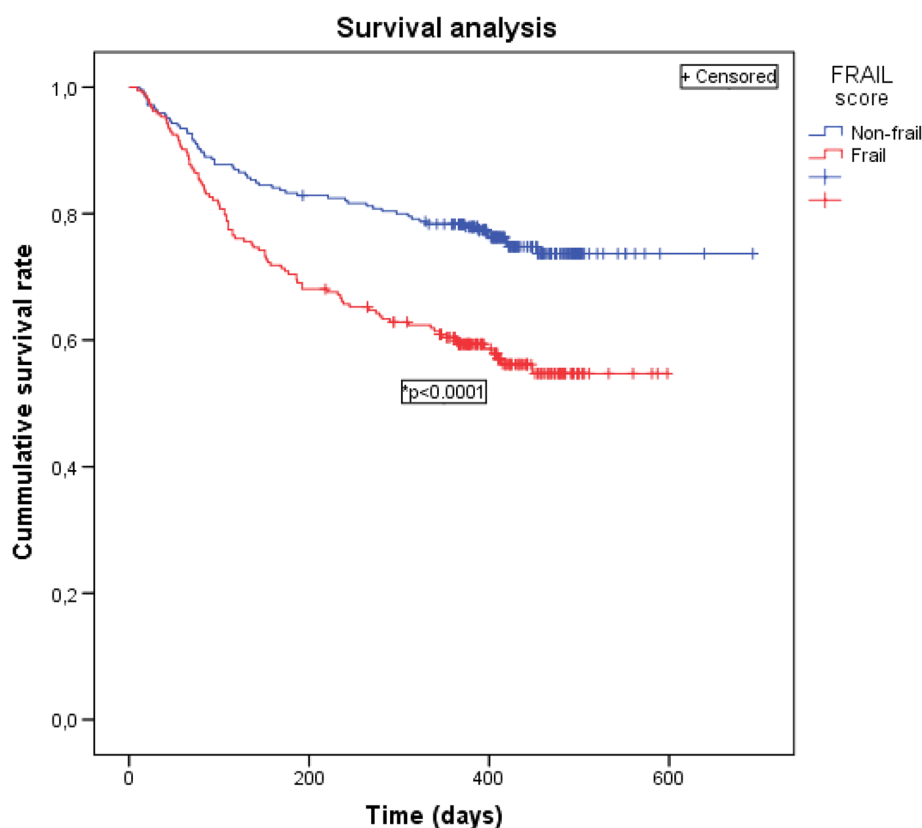
have a nearly two-fold higher risk of all-cause death over 1 year (HR 1.99, 95% CI 1.43–2.76).

The stratified analysis by anticoagulant prescription shows that this association between frailty and mortality is particularly relevant in patients who are anticoagulated (35.7 vs 20.1%, log-rank Mantel–Cox 17.54, 1 df,  $p<0.001$ ), meanwhile in the group of non-anticoagulated, the differences in the survival rates are not statistically significant (53.2 vs 40.9%, log-rank Mantel–Cox 2.07, 1 df,  $p=0.150$ ).

## Discussion

In this multicentre study of hospitalised older patients with NVAf, we find frailty to be present in almost half of the sample. Frail patients have more comorbidities and a higher risk of stroke and bleeding according to CHAD2S2-VASC and HAS-BLED scores. Their functional and cognitive status are worse compared to non-frail with 36% of severe-total dependency and 15.4% of severe cognitive impairment. These findings are in agreement with previous studies, in which frailty has been associated with increased comorbidities, higher thrombotic risk, and institutionalization [13, 14, 27].

**Fig. 2** The Kaplan–Meier survival curves in frail and non-frail participants



We find that 66% of the participants were prescribed with oral anticoagulants on admission, and that this percentage decreases to 62% at discharge. Published data on OAT prescription rates in older patients vary between 32 and 59% [28, 29]. Our rate is slightly higher, but similar to that found in other studies performed in hospitalised patients [11, 14].

In the univariate analysis, frail patients are less likely to be prescribed with VKA upon discharge. However, this association is not confirmed in the multivariate analysis. The factors that are identified as independent predictors of a decreased likelihood of anticoagulant prescription are: age, higher HAS-BLED scores, paroxysmal AF and functional dependency, while higher CHAD2S2-VASC scores and the history of ACS increase it.

The impact of frailty on anticoagulant prescription is controversial. Some studies have shown an association between frailty and non-prescription of OAT [13, 14], while others have not [27, 30]. The variability in these results could be explained by the use of different tools to identify frailty, since there is no consensus on which tool should be used, and each one focuses on different aspects. Conversely, functional disability for BADL has been consistently related to non-prescription of OAT [11, 12, 31, 32].

The relationship between frailty and disability is noticeable. Severely frail patients typically have functional impairment, but not all frail individuals are necessarily disabled, since frailty usually precedes dependence [33]. In our study, the prevalence of frailty among those with severe-total dependency is 70%, while the prevalence of severe or total dependency among the frail participants is 35.9%.

Regarding the other factors identified, our results are in accordance with several previous studies in which the CHAD2DS2-VASc and the HAS-BLED scores have been highlighted as predictors of OAT prescription [11, 12, 14, 31].

Paroxysmal AF is identified as an independent predictor of a reduced likelihood of anticoagulant prescription. This association has been previously reported [12, 34]. This finding could be due to a false perception by the treating physicians of a lower thrombotic risk associated with this type of AF, although the stroke risk is considered equivalent between paroxysmal and permanent AF. The current guideline-based recommendations for anticoagulation explicitly indicate that prescriptions should be made based on risk factors regardless of AF type or duration [16].

Likewise, we find that chronological age is also an independent predictor of anticoagulant prescription. This finding is not novel in the literature [11, 12, 14]. Considering that the mean age of our sample is 85 years, this result indicates that the oldest patients with a consequent shorter life expectancy may not be considered optimal candidates for anticoagulant therapy.

Our results reflect the complex real-world experience of prescribing anticoagulants in older adults, in which several factors currently not included in common scoring systems, may play a relevant role in the physician's decision to prescribe OAC. Its use in the oldest, most vulnerable, severely frail and disabled patients could be understood as futile. For this reason, the current recommendations advice combines a comprehensive geriatric assessment with the traditional risk scores for the selection of the candidates [35, 36].

The use of non-OAT thromboprophylaxis observed in our study deserves some comments. The proportion of patients receiving APT decreases at discharge (17.9% at admission and 13.3% at discharge), while the use of DOAC and the proportion of participant with no therapy increases. Our data show similar or even lower rates of APT prescription, compared to previous studies conducted in Europe [8, 11, 12]. However, APT continues to be used frequently, despite proper indications against this practise [16].

Our results show that frailty is not associated with bleeding complications or higher incidence of stroke, among those patients with anticoagulants during follow-up. To our knowledge, only two studies had evaluated this aspect in hospitalised subjects, both with a follow-up of 6 months. Perera et al. report that frail participants have an RR of 3.5 for experiencing an embolic stroke, with a non-significant increase in the risk of haemorrhage [13]. Nguyen et al. find no significant differences between frailty groups in both items [27].

Finally, we observe that frailty is associated with higher mortality during admission and with a two-fold increased risk of death after 1 year. There is consistent evidence in the literature agreeing with our results [2, 5, 6]. This association seems particularly relevant in the frail patients who are anticoagulated. The lack of statistically significant differences in mortality by frailty among the non-anticoagulated subjects could be explained by a greater relative mortality risk of the non-frail participants due to the absence of the beneficial effects of the anticoagulation. Further studies should bring more information about the causes of death of the frail patients, considering that they do not seem to suffer more AF or antithrombotic treatment-related complications.

Our study has several limitations. The findings can only be extrapolated to a very old hospitalised population. Some information was obtained through interviews with the patients/caregivers and a retrospective review of medical records. Therefore, an information bias cannot be excluded. Our observational study design can provide evidence of predictive association but not of causality. Some data were missing and the 12% of participants lost in the follow-up is not insignificant. Despite these limitations, we believe that our study has important strengths. Based on its national multicentre study design and its broad inclusion criteria, we reached a significant sample size of very old and frail people who are often excluded



from studies [37]. Moreover, the methodology used allowed us to achieve the stated objectives.

In conclusion, in this real-world setting of older patients with NVAF, frailty correlates with greater comorbidities and worse global health status. However, it has no impact on the selection of the antithrombotic strategy nor is a predictor of AF complications among those anticoagulated, even though frail subjects have a higher mortality during hospitalisation and after 1-year follow-up.

**Acknowledgements** We wish to acknowledge all the investigators of the NONAVASC registry for collecting data for the study, and also would like to thank Mr M. Gómez for his kind review of the final draft of the manuscript.

M. Camafort Babkowski, E. Rovira Daudí, E. Jarauta Simón, I. García Polo, J.C. Arévalo Llorido, J. Portillo Sánchez, I. Martínez Moreno, C. de la Guerra Acebal, C. Argüello Martín, SI. Aranda Sánchez, I. Novo Veleiro, M. Pena Seijo, F. Salgado Ordoñez, J.A. Vargas Hitos, J. González Moraleja, NR. Tobares Carrasco, P. Freixas Descarrega, I. Campodarve Botet, C. Fernández Capitán, LM. Palomar Rodríguez, AB. Gómez Belda, D. Chivite Guillén, M.A. Rico Corral, JL. Hernández Hernández, E. Coloma Bazán, X. Sobrino Martínez, J. Grandes Ibáñez, M. Martín Millán, R. Cuenca Acevedo, JB. Pérez Lorenz, A. de la Peña Fernández, G. López Castellanos, E. Montero Hernández, E. Calderón Sandubete, C. Lahoz Rallo, A. de los Santos Moreno, J.A. Martínez Muradas, J. Alfonso Megido, J.I. Cuende Melero, R. Cotos Cancas, JJ. Tamarit García, F. Bonilla Rovira, A. Epalza Bueno, M. Morales Conejo, L. Manzano Espinosa, S. Freire Castro, A. Rodríguez González, M. Mendiña Guillén, A. López Suárez, JF. Sánchez Muñoz-Torrero, M.D. Martín Escalante, JA. Ortiz Miñuesa, J.C. Martínez-Acitores, M.B. Alonso Ortiz, D. Filella Agulló, H. Ágreda López, M. Romero Jiménez, ME. Fernández Pérez, J.L. Díaz Díaz, C. Pérez Bocanegra, R. Martínez Fernández, J.A. Nieto Rodríguez, J. Masferrer Serra, L. Mérida Rodrigo, J.M. Varela Aguilar, A. Muijal Martínez, L. Castilla Guerra, P. Castellanos Llauger, G. Tiberio López, E. Guevara Sierra, and J. Fernández Pardo.

**Funding** The registry website was funded by a non-conditioned grant from Bayer Laboratories.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** None of the authors have had any relationship with industry and financial associations that might pose a conflict of interest with the manuscript.

**Statements on human and animal rights** The study is approved by the appropriate institutional research ethics committee. All procedures performed in the study involving human participants are in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** A written informed consent was obtained from all participants included in the study.

## References

- Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J (2013) Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 14(6):392–397. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
- Martínez-Reig M, Flores Ruano T, Fernández Sánchez M, Nogueron García A, Romero Rizos L, Abizanda Soler P (2016) Frailty and long term mortality, disability and hospitalisation in Spanish older adults. The FRADEA Study. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 51(5):254–259. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2016.01.006>
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(3):M146–M156
- von Haehling S, Anker SD, Doehner W, Morley JE, Vellas B (2013) Frailty and heart disease. *Int J Cardiol* 168(3):1745–1747. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.068>
- Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, Gargiulo G, Testa G, Santis D, Galizia G, Ferrara N, Rengo F (2005) Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 35(12):723–730. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01572.x>
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Lofmark R, Lindenberg M, Andersson D, Carlsson P (2014) Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 21(10):1216–1224. <https://doi.org/10.1177/2047487313490257>
- Polidoro A, Stefanelli F, Ciacciarelli M, Pacelli A, Di Sanzo D, Alessandri C (2013) Frailty in patients affected by atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr* 57(3):325–327. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.04.014>
- Lopez Soto A, Formiga F, Bosch X, Garcia Alegria J (2012) Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study. *Med Clin (Barc)* 138(6):231–237. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.05.023>
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 22(8):983–988
- Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS (2009) The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 151(5):297–305
- Mazzone A, Bo M, Lucenti A, Galimberti S, Bellelli G, Annoni G (2016) The role of comprehensive geriatric assessment and functional status in evaluating the patterns of antithrombotic use among older people with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr* 65:248–254. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.04.008>
- Bo M, Sciarillo I, Maggiani G, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, Fonte G, Grosjean S, Gaita F (2017) Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int* 17(3):416–423. <https://doi.org/10.1111/ggi.12730>
- Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN (2009) The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing* 38(2):156–162. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn293>
- Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, Tannenbaum C (2016) The effect of bleeding risk and frailty status on anticoagulation patterns in octogenarians with atrial fibrillation: the FRAIL-AF study. *Can J Cardiol* 32(2):169–176. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.012>
- Gullon A, Suarez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, Camafort M, Castiella J, Rovira E, Mostaza JM (2017) Antithrombotic treatment and characteristics of elderly patients



- with non-valvular atrial fibrillation hospitalized at internal medicine departments. NONAVASC registry. *Med Clin (Barc)* 148(5):204–210. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.042>
16. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37(38):2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
  17. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 137(2):263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
  18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138(5):1093–1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
  19. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK (2012) A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 16(7):601–608
  20. Woo J, Leung J, Morley JE (2012) Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 60(8):1478–1486. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04074.x>
  21. Lopez D, Flicker L, Dobson A (2012) Validation of the frail scale in a cohort of older Australian women. *J Am Geriatr Soc* 60(1):171–173. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03746.x>
  22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5):373–383
  23. Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 14:61–65
  24. Pfeiffer E (1975) A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 23(10):433–441
  25. Malmstrom TK, Morley JE (2013) SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 14(8):531–532. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018>
  26. Schulman S, Kearon C (2005) Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*: JTH 3(4):692–694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
  27. Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN (2016) Atrial fibrillation in older inpatients: are there any differences in clinical characteristics and pharmacological treatment between the frail and the non-frail? *Intern Med J* 46(1):86–95. <https://doi.org/10.1111/imj.12912>
  28. Scowcroft AC, Lee S, Mant J (2013) Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000–2009. *Heart* 99(2):127–132. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302843>
  29. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S (2006) Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 37(4):1075–1080. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000209239.71702.ce>
  30. Kim SW, Yoon SJ, Choi JY, Kang MG, Cho Y, Oh IY, Kim CH, Kim KI (2017) Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr* 70:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.12.001>
  31. Sanchez-Barba B, Navarrete-Reyes AP, Avila-Funes JA (2013) Are geriatric syndromes associated with reluctance to initiate oral anticoagulation therapy in elderly adults with nonvalvular atrial fibrillation? *J Am Geriatr Soc* 61(12):2236–2237. <https://doi.org/10.1111/jgs.12582>
  32. Díez-Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Murcia-Zaragoza J, Escolano-Fernandez B, Jarava-Rol G, Hernandez-Quiles C, Oliver M, Sanz-Baena S (2017) Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and medical non-neoplastic disease in a terminal stage. *Intern Emerg Med* 12(1):53–61. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1517-4>
  33. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K (2015) Frailty in NHANES: comparing the frailty index and phenotype. *Arch Gerontol Geriatr* 60(3):464–470. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.01.016>
  34. Hsu JC, Chan PS, Tang F, Maddox TM, Marcus GM (2015) Differences in anticoagulant therapy prescription in patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 128(6):654.e651. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.11.035>
  35. Suarez Fernandez C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, Tiberio G, Mostaza JM (2015) Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord* 15:143. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0137-7>
  36. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G (2015) Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc* 16(5):358–364. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.12.008>
  37. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P (2012) Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One* 7(3):e33559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033559>

## Affiliations

Alejandra Gullón<sup>1</sup>  · Francesc Formiga<sup>2</sup> · Jesús Díez-Manglano<sup>3</sup> · José María Mostaza<sup>4</sup> · José María Cepeda<sup>5</sup> · Antonio Pose<sup>6</sup> · Jesús Castiella<sup>7</sup> · Carmen Suárez-Fernández<sup>8</sup> on behalf of the NONAVASC study group Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine

Francesc Formiga  
fformiga@bellvitgehospital.cat

Jesús Díez-Manglano  
jdiez@aragon.es

José María Mostaza  
josemaria.mostaza@salud.madrid.org

José María Cepeda  
jmcepedarodrigo@gmail.com

Antonio Pose  
antonioPOSEreino@gmail.com

Jesús Castiella  
jcastiella@riojasalud.es

Carmen Suárez-Fernández  
csuarezf@salud.madrid.org

- <sup>1</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of La Princesa, Institute for Biomedical Research IIS-IPrincesa, C/ Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain
- <sup>2</sup> Internal Medicine Department, Geriatric Unit, University Hospital of Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain
- <sup>3</sup> Internal Medicine Department, University Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain

- <sup>4</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of La Paz-Carlos III, Madrid, Spain
- <sup>5</sup> Internal Medicine Department, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, Spain
- <sup>6</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
- <sup>7</sup> Internal Medicine Department, Fundación Hospital Calahorra, Calahorra, La Rioja, Spain
- <sup>8</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of La Princesa, Madrid, Spain



# Acute kidney injury is linked to higher mortality in elderly hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation

Ignacio Novo-Veleiro<sup>1</sup> · Antonio Pose-Reino<sup>1</sup> · Alejandra Gullón<sup>2</sup> · Jesús Díez-Manglano<sup>3</sup> · José-María Cepeda<sup>4</sup> · Francesc Formiga<sup>5</sup> · Miguel Camafort<sup>6</sup> · José-María Mostaza<sup>7</sup> · Carmen Suárez<sup>2</sup>

Received: 7 February 2018 / Accepted: 6 July 2018  
© Springer Nature Switzerland AG 2018

## Abstract

**Aim** Renal insufficiency is associated with medical complications in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf). However, data for elderly patients are scarce. Thus, the main objectives of the present study were to analyze the characteristics of elderly patients with NVAf and acute or chronic renal disease, describe their management in real-life conditions, and detect factors associated with complications.

**Methods** The NONAVASC registry includes patients > 75 years with NVAf, hospitalized by any cause in 64 Spanish Internal Medicine departments. Patients were categorized into acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD) or preserved renal function (PRF). All variables associated with in-hospital mortality with  $P < 0.10$  in univariate analysis were included to develop a multivariate logistic-regression model.

**Results** The study included 804 patients (53.9% women), 352 (43.8%) of whom met diagnostic criteria for CKD. AKI was detected in 119 (14.8%) patients. AKI was associated with greater length of stay, higher mortality and an increased rate of patient transfer to nursing homes. After logistic-regression analysis, we found an association between mortality and AKI (OR 2.4, 95% CI 1.03–5.53;  $P = 0.045$ ). The increase in creatinine values (OR 1.8, 95% CI 1.19–2.73;  $P = 0.005$ ) and the decrease in albumin values (OR 2.0, 95% CI 1.05–3.73;  $P = 0.033$ ) were also linked to mortality.

**Conclusions** Our study shows the relationship between AKI and creatinine value increase and a higher mortality in elderly patients with NVAf. In light of our findings, the detection of renal function impairment in these patients should alert physicians and consider them as high-risk patients.

**Keywords** Acute kidney injury · Chronic kidney disease · Elderly patients · Mortality · Non-valvular atrial fibrillation

✉ Ignacio Novo-Veleiro  
ignacio.novo.veleiro@gmail.com

<sup>1</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of Santiago de Compostela, 15701 A Coruña, Spain

<sup>2</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of La Princesa, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Internal Medicine Department, University Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain

<sup>4</sup> Internal Medicine Department, Vega Baja Hospital, Orihuela, Alicante, Spain

<sup>5</sup> Geriatric Unit, Internal Medicine Department, L'Hospitalet de Llobregat, University Hospital of Bellvitge, Barcelona, Spain

<sup>6</sup> Internal Medicine Department, Clinic University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>7</sup> Internal Medicine Department, University Hospital of La Paz-Carlos III, Madrid, Spain

## Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent heart rhythm disorder and affects 2–3% of worldwide population [1]. Its high incidence and prevalence increases with age, reaching a prevalence of nearly 20% in patients over 80 years in developed countries [2]. These rates are similar in Spain, and the presence of AF in elderly patients is also associated with higher comorbidity and hospitalization rates [3], increased costs and even with higher mortality [4].

Non-valvular AF (NVAf) is also linked to multiple comorbidities, higher cardiovascular risk, cognitive impairment, and mortality [5]. Most of these complications are related to ischemic stroke development, and NVAf is responsible of nearly 25% of complications in elderly patients [6]. Despite the evidence demonstrating the efficacy and safety of anti-coagulant therapy (ACT) in elderly

patients with AF [7], the real-life data show very low percentages of ACT in this group (20–50%) [8]. This could be due to the higher risk of bleeding in elderly patients, but also to drug and food interactions, narrow therapeutic range and variable anti-coagulant response of anti-vitamin K (AVK) drugs, which could influence the decision not to treat elderly patients with AF [9].

Since the introduction of non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants (NOACs), there is a wider range of ACT options to improve the management of elderly patients with NVAF [9]. Despite the lack of data regarding this population in current guidelines and clinical trials [10, 11], renal function impairment seems to be the main limitation preventing initiation of NOACs treatment in elderly patients, and its efficacy and safety profile exceeds that of even AVK in this population [12]. It is also remarkable that the presence of renal insufficiency, especially in advanced grades, is associated with a poorer anti-coagulant effect and more medical complications in patients treated with AVK drugs [13]. Moreover, the association of cardiac and renal disease (cardiorenal syndrome) is frequent in elderly patients and an advanced renal impairment is associated with poorer prognosis not only in patients with heart failure, but also in those with atrial fibrillation [14]. Nevertheless, there is a paucity of data regarding the relevance of renal function impairment, especially in acute forms, in elderly patients with NVAF. Thus, the main objectives of the present study were to analyze the characteristics of elderly patients with NVAF and acute or chronic renal disease hospitalized for any cause, describe their management in real-life conditions and detect potential factors associated with complications.

## Materials and methods

The NONAVASC registry is an observational, prospective, multicenter study developed in 64 hospitals in all regions of Spain (excluding Ceuta and Melilla). Inclusion criteria were: patients hospitalized in Internal Medicine departments, aged over 75 years, a diagnosis of NVAF (previous or novel), and having signed informed consent to participate in the study. The inclusion period was from October 2014 to May 2015 and sociodemographic, clinical, biochemical, and radiological data from all included patients were recorded on an online database [15].

NVAF was diagnosed in the absence of rheumatic mitral stenosis (moderate-to-severe grades) or valvular prosthesis. AF was classified like permanent, persistent, or paroxysmal following current guidelines during the study period [16]. Thrombotic and hemorrhagic risks were evaluated through CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores, respectively. Charlson comorbidity index (CCI) was used to establish the grade of comorbidity, Barthel index (BI) to

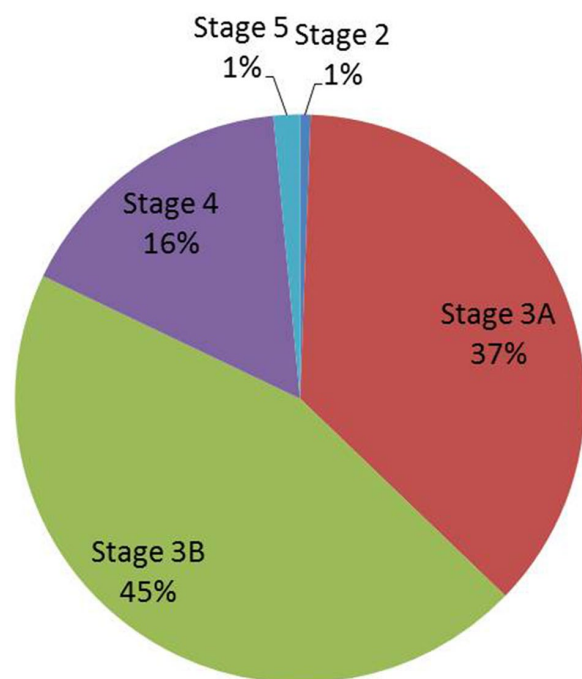
evaluate functional status and Global Deterioration Scale (GDS) to detect potential cognitive function impairment. A decrease of at least 10 points in BI score during admission was considered as functional impairment related to hospital stay. Deprescription was coded in patients, whose total number of prescribed drugs at discharge was lower than at admission.

With regard to renal function, glomerular filtrate rate was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation. Chronic kidney disease (CKD) was coded in those cases with glomerular filtration rate (GFR) lower than 60 mL/min maintained for at least 6 months at baseline. CKD was classified in grades following current guidelines [17]. Patients who met CKD criteria were classified in this group regardless of the GRF at admission. Acute kidney injury (AKI) was considered in patients without any renal disease previously diagnosed and a GFR > 60 mL/min at least in two determinations over the 6 previous months in which GFR at admission was lower than 60 mL/min and with an increase in serum creatinine by 50% within 7 days or by 0.3 mg/dL within 2 days, following KDIGO criteria [18]. Patients without renal disease and a GFR > 60 mL/min at least in two determinations over the 6 previous months and also at admission were considered as having preserved renal function (PRF). Patients who could not be classified because of missing data were excluded from analysis.

The NONAVASC registry project was approved by the Clinical Investigation Ethics Committee of La Princesa University Hospital (Madrid, Spain) and was developed under the auspices of the Spanish Internal Medicine Foundation and the Spanish Internal Medicine Society.

## Statistical analysis

A descriptive analysis was performed, by calculating qualitative-variable rates plus the mean and standard deviation (SD). We used the Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate (expected frequency value < 5), to compare qualitative variables, and the ANOVA test for quantitative variables. A *P* value < 0.05 was regarded as significant in univariate analysis. No *P* value adjustment for multiple comparisons was made to avoid an increased risk of false negatives [19, 20]. All variables associated with in-hospital mortality with *P* < 0.10 in univariate analysis (data not shown) were included to develop a multivariate logistic-regression model following the backward deletion methodology and applying the Hosmer–Lemeshow goodness of fit test. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were reported. All analyses were performed using the IBM SPSS Statistics v. 20.0 software package.



**Fig. 1** Classification of patients with CKD regarding renal function stage

## Results

A total of 804 patients (53.9% women) were included, with a mean age of 85 years ( $SD=5.1$ ). The diagnosis of NVAf was established previous to admission in 93% of patients and most of them were diagnosed with permanent NVAf (75.4%), followed by paroxysmal (17%) and persistent forms (7.6%). The main causes for admission were heart failure (41%), renal failure (38.4%), and respiratory infection (35.9%).

With regard to CKD, 352 (43.8%) patients met diagnostic criteria; the distribution by stages is shown in Fig. 1. Baseline characteristics of patients according to the three described groups are detailed in Table 1. The main variables associated with CKD after univariate analysis in our series were age  $> 85$  years, prior hospital admission during the previous year, a higher number of chronic treatments, hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, a CCI score  $\geq 3$ , and an HAS-BLED score  $\geq 3$ . AKI was detected in 119 (14.8%) patients and the main factors linked to AKI in univariate analysis were female gender, ischemic heart disease and a GDS score  $\geq 5$  (Table 1).

Focusing on patient status at admission (Table 2), we found that heart failure and stroke were more frequent in patients with AKI or PRF as causes for admission. Anti-aggregation (AAG) was more frequent in patients with CKD

**Table 1** Baseline characteristics of patients regarding renal function status

Variable (previous to admission)	Chronic kidney failure ( $n=352$ ) <sup>a</sup>	Acute kidney injury ( $n=119$ ) <sup>a</sup>	Preserved renal function ( $n=303$ ) <sup>a</sup>	<i>P</i>
Women	189 (53.7)	81 (68.1)	145 (47.9)	0.001
Age $\geq 85$	202 (57.4)	60 (50.4)	137 (45.2)	0.004
Admission previous year	259 (81.7)	76 (70.4)	187 (69)	0.001
Chronic treatments	9.3 (3.5)	8 (3)	8 (3.5)	0.001
Diabetes	148 (42)	43 (36.1)	112 (37)	0.197
Hypertension	323 (91.8)	105 (88.2)	249 (82.5)	0.002
NC hypertension	39 (12.9)	16 (17)	23 (9.8)	0.187
Ischemic heart disease	99 (28.6)	32 (27.8)	54 (18.5)	0.018
Cerebrovascular disease	79 (22.5)	21 (17.6)	72 (23.8)	0.381
Cardiovascular disease	180 (51.9)	52 (44.8)	129 (43.4)	0.084
Stroke	55 (15.7)	17 (14.3)	71 (16.5)	0.646
Peripheral vascular disease	51 (14.7)	51 (14.7)	54 (17.9)	0.197
History of CHF	267 (76.1)	62 (52.5)	176 (58.1)	$<0.001$
Previous HC	51 (14.5)	20 (16.8)	39 (13)	0.591
VTE	20 (5.7)	5 (4.2)	15 (5)	0.923
CI score $\geq 3$	311 (88.4)	61 (51.3)	158 (52.7)	$<0.001$
HAS-BLED score $\geq 3$	228 (64.8)	55 (46.2)	122 (40.7)	$<0.001$
GDS score $\geq 5$	20 (5.8)	22 (20.6)	37 (13.2)	0.046
BI score $\leq 20$	38 (10.8)	38 (31.9)	64 (21.5)	0.072

NC non-controlled, CHF chronic heart failure, HC hemorrhagic complications, VTE venous thromboembolism, CI Charlson's index, GDS global deterioration scales, BI Barthel's index

<sup>a</sup>Qualitative variables are presented as absolute frequency (percentage). Percentages correspond to valid cases in each variable

**Table 2** Characteristics of patients at admission regarding renal function status

Variable (admission)	Chronic kidney failure ( $n=352$ ) <sup>a</sup>	Acute kidney injury ( $n=119$ ) <sup>a</sup>	Preserved renal function ( $n=303$ ) <sup>a</sup>	<i>P</i>
Acute heart failure	162 (51.4)	50 (82)	103 (79.2)	0.002
Stroke	10 (6)	8 (13.8)	20 (16.1)	0.016
Infection	157 (48.5)	65 (54.6)	160 (55)	0.224
Acute HC	24 (7.4)	14 (11.8)	30 (10.4)	0.265
Unknown AF	17 (5.1)	11 (9.3)	25 (8.3)	0.635
Delirium	44 (13.5)	25 (21.6)	52 (17.6)	0.198
Pressure ulcers	25 (7.7)	12 (10.2)	10 (3.4)	0.018
Untreated known AF	81 (24.1)	37 (31.1)	98 (32.3)	0.056
AVK	157 (46.7)	48 (40.3)	134 (44.2)	0.472
NOACs	23 (6.8)	6 (5)	29 (9.6)	0.219
AAG	96 (28.6)	35 (29.4)	50 (16.5)	0.003
AAG without ATC	70 (20.8)	33 (10.9)	24 (20.2)	0.002
LMWH	5 (1.5)	4 (3.4)	9 (3)	0.349
ARB	93 (27.7)	29 (24.4)	54 (17.8)	0.012
Loop diuretics	200 (59.5)	53 (44.5)	122 (40.3)	<0.001
Anemia	169 (51.5)	44 (37)	118 (38.9)	0.001
Hyponatremia	37 (11.3)	21 (17.8)	38 (12.6)	0.197
Iron deficiency	34 (18.6)	10 (14.5)	33 (23.6)	0.265
Creatinine	1.76 (0.82)	1.48 (0.68)	0.84 (0.19)	<0.001
Albumin	3.46 (0.61)	3.39 (0.54)	3.48 (0.62)	0.555

HC hemorrhagic complications, AF atrial fibrillation, FI functional impairment, AVK anti-vitamin K, NOACs no-anti-vitamin K oral anti-coagulants, AAG anti-aggregation, LMWH low molecular weight heparin, ATC anti-coagulant treatment, ARB angiotensin receptor blockers

<sup>a</sup>Quantitative variables are presented as mean (standard deviation) and qualitative variables are presented as absolute frequency (percentage). Percentages correspond to valid cases in each variable

or AKI and NOACs in those with PRF. The percentage of untreated patients was higher in those with AKI or PRF compared with patients with CKD. Other drugs with a significant difference between groups were loop diuretics and angiotensin receptor blockers (ARB), both of which were more frequently prescribed in patients with CKD and AKI.

With regard to evolution during hospital stay, we found that AKI was linked to a greater hospital length of stay (average length of stay 3.5 days longer than in the other groups). Patients with AKI also showed a higher mortality rate (AKI 15.5%, CKD 9.9%, PRF 7.7%) and an increased rate of de novo transfer of patients to nursing homes at discharge (AKI 10%, CKD 4.1%, PRF 4.8%), although these differences did not reach statistical significance. Analysis of changes in ATT prescriptions or deprescribing rates, as well as functional impairment, did not show significant differences between the three groups, as shown in Table 3.

The relationship between AKI and mortality was confirmed by logistic-regression analysis, after which we found an association between in-hospital mortality and AKI (OR 2.4, 95% CI 1.03–5.53;  $P=0.045$ ), considering patients with AKI versus patients without AKI. Among quantitative variables, we found that increased creatinine values (OR 1.8, 95% CI 1.19–2.73;  $P=0.005$ ) and decreased albumin values

(OR 2.0, 95% CI 1.05–3.73;  $P=0.033$ ) were linked to mortality; regarding these two variables, the OR corresponds to each mg/dL of creatinine higher and each g/dL of albumin lower, respectively.

## Discussion

The present study shows, for the first time, the association between AKI and mortality in elderly patients with NVAf. Our results also indicate the relevance of renal function in the global prognosis of elderly patients with NVAf, regardless of the treatment option selected.

The association between AF and CKD is widely known, as is the increase in the co-existence of both diseases with age [21], reaching a much higher prevalence than in the general population, as high as 21–37% [22]. The interaction of these two factors increases the frequency of medical complications and global mortality, but most studies were developed in patients with severe forms of CKD or in dialysis programs [23]. In our series, we included mainly patients with mild and moderate forms of CKD, which are much more frequent in internal medicine wards and could reflect a more realistic approach to the relationship between



**Table 3** Characteristics of patients at discharge regarding renal function status

Variable (discharge)	Chronic kidney failure ( <i>n</i> = 352) <sup>a</sup>	Acute kidney injury ( <i>n</i> = 119) <sup>a</sup>	Preserved renal function ( <i>n</i> = 303) <sup>a</sup>	<i>P</i>
Delirium during admission	34 (10.3)	17 (14.4)	25 (8.5)	0.098
Length of stay	9.9 (6.7)	13.4 (15.3)	10 (7.6)	0.001
AVK to NOACs	10 (3)	2 (1.7)	2 (0.7)	0.094
NOACs to AVK	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
AAG to ACT	19 (5.7)	5 (4.2)	9 (3)	0.171
ACT to AAG	7 (2.1)	0 (0)	3 (1)	0.720
ATT suspension	63 (18.8)	26 (21.8)	51 (16.8)	0.482
ATT start	20 (6)	10 (8.4)	24 (7.9)	0.527
Deprescribing	84 (30.2)	22 (23.7)	60 (23.2)	0.146
Functional impairment	138 (48.6)	38 (40.4)	125 (47.3)	0.062
Death during admission	33 (9.9)	18 (15.5)	23 (7.7)	0.057
Discharge to NH <sup>b</sup>	12 (4.1)	10 (10)	13 (4.8)	0.064

AF atrial fibrillation, ATT anti thrombotic treatment, AVK anti-vitamin K, NOACs no-anti-vitamin K oral anti-coagulants, AAG anti-aggregation, LMWH low molecular weight heparin, ACT anti-coagulant treatment, NH nursing home

<sup>a</sup>Qualitative variables are presented as absolute frequency (percentage). Percentages correspond to valid cases in each variable. Quantitative variables are presented as mean (standard deviation)

<sup>b</sup>Patients previously living at home

CKD and NVAf in these patients. We found that CKD was linked mainly to cardiovascular diseases and was more frequent in patients with a higher grade of comorbidity, which is congruent with previous reports [24]. Nevertheless, in our series, CKD was not an independent factor associated with higher mortality as other authors have described [25]. This difference could be due to the higher influence of cardiovascular disease in the prognosis of patients with mild and moderate forms of CKD, rather than CKD itself [26].

The presence of AKI in elderly patients in the context of a hospital admission is frequent and usually related to concomitant heart failure, an association known as cardiorenal syndrome type 1 (CRS1) [27], sepsis or drug toxicity [28]. In our series, the main factor linked to AKI was heart failure at admission, which could reflect the presence of many patients with CRS1 as the main etiology of AKI. This association is common in elderly patients, although its incidence in patients with NVAf is unknown [29]. AKI itself is known as a factor linked to a higher mortality in elderly patients, especially during a hospital admission for any cause, but usually associated and interacting with other comorbidities [30]. This relationship acquires even more relevance in patients hospitalized because of heart failure, in whom both AKI and worsening renal function have been linked to higher mortality [31]. The relevance of AKI in elderly patients with NVAf as an independent prognostic factor has not previously been analyzed, to our knowledge. In our series, we demonstrated the usefulness of AKI detection as predictor of higher mortality risk in elderly patients with NVAf regardless of the co-existence of heart failure, type of ACT or the presence of other comorbidities. In connection

with ACT, the absence of significant differences regarding NOACs use in patients with AKI or mild–moderate grade of CKD is remarkable, although the number of patients with these treatments was very low in our series. Nevertheless, this finding could support the message of the high safety profile that NOACs have shown in real-life studies, even in elderly patients with renal function impairment [32].

Moreover, creatinine elevation itself was associated with higher mortality in our series; this reinforces the usefulness of renal function impairment as a tool to detect high-risk patients at admission. This finding perfects the results from other studies, such as the CRONIGAL prognostic index, in which age, creatinine level, and the presence of AF were part of an index to predict a higher mortality in chronic patients after hospitalization [4].

Finally, we should highlight that AKI in our series was associated not only with mortality, but also with an increased length of stay. This association reflects the deleterious effects of AKI on general condition, previous comorbidities and treatment outcomes during admission in elderly patients with NVAf, and also implies a higher economic cost [33].

The main limitation of our study is the participation of multiple investigators from multiple centers, which could lead to different diagnostic procedures and criteria and differences in some variable interpretations. However, this fact is also a strength because it improves the generalizability of our results to the elderly population diagnosed with NVAf in Spain.

Our study shows, for the first time, the relationship between AKI with increased creatinine value and higher mortality in elderly patients with NVAf. In light of our

findings, the detection of renal function impairment in these patients should alert physicians to consider them as high-risk patients.

**Acknowledgements** We wish to acknowledge all the investigators of the NONAVASC registry for collecting data for the study.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** All authors declare no conflict of interest.

**Statement of human and animal rights** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al (2014) Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation* 129:837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
- Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A et al (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 27:949–953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
- Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA et al (2014) Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed* 67:259–269. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.07.014>
- Suárez-Dono J, Cervantes-Pérez E, Pena-Seijo M et al (2016) CRONIGAL: prognostic index for chronic patients after hospital admission. *Eur J Intern Med* 36:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.08.002>
- Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS et al (1998) Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 158:229–234
- Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ et al (2006) Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 37:1969–1974. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000230607.07928.17>
- Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K et al (2007) Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 370:493–503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61233-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61233-1)
- Formiga F, Ferrer A, Henríquez E, Pujol R (2006) [Low percentage of oral anticoagulation in nonagenarians with atrial fibrillation]. *Rev Clin Esp* 206:410–411
- Suárez Fernández C, Camafort M, Cepeda Rodrigo JM et al (2015) Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Rev Clin Esp* 215:171–181. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.11.024>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37:2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Sardar MR, Badri M, Prince CT et al (2014) Underrepresentation of women, elderly patients, and racial minorities in the randomized trials used for cardiovascular guidelines. *JAMA Intern Med* 174:1868–1870. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4758>
- Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH (2014) New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 62:857–864. <https://doi.org/10.1111/jgs.12799>
- Expósito V, Seras M, Fernández-Fresnedo G (2015) [Oral anticoagulation in chronic kidney disease with atrial fibrillation]. *Med Clin (Barc)* 144:452–456. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.03.029>
- Cho SW, Hwang JK, Chun KJ et al (2017) Impact of moderate to severe renal impairment on long-term clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 69:577–583. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.04.006>
- Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J et al (2017) Antithrombotic treatment and characteristics of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation hospitalized at Internal Medicine departments. NONAVASC registry. *Med Clin (Barc)* 148:204–210. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.042>
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33:2719–2747. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
- Stevens PE, Levin A, Kidney Disease Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members (2013) Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 158:825–830. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
- Khawaja A (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 120:c179–184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- Perneger TV (1998) What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 316:1236–1238
- Rothman KJ (1990) No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiol Camb Mass* 1:43–46
- Baber U, Howard VJ, Halperin JL et al (2011) Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:26–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957100>
- Alonso A, Lopez FL, Matsushita K et al (2011) Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 123:2946–2953. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982>
- Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C et al (2003) Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol* 92:868–871
- Fraser SDS, Roderick PJ, May CR et al (2015) The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol* 16:193. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0189-z>
- Lim CC, Teo BW, Ong PG et al (2015) Chronic kidney disease, cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort study in a multi-ethnic Asian population. *Eur J Prev Cardiol* 22:1018–1026. <https://doi.org/10.1177/2047487314536873>
- Sarnak MJ (2003) Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 41:11–17





27. Hu W, He W, Liu W et al (2016) Risk factors and prognosis of cardiorenal syndrome type 1 in elderly chinese patients: a retrospective observational cohort study. *Kidney Blood Press Res* 41:672–679. <https://doi.org/10.1159/000447936>
28. Funk I, Seibert E, Markau S, et al. (2016) Clinical course of acute kidney injury in elderly individuals above 80 years. *Kidney Blood Press Res* 41:947–955. <https://doi.org/10.1159/000452599>
29. Santoro A (2012) Heart failure and cardiorenal syndrome in the elderly. *J Nephrol* 25 Suppl 19:S67–S72. <https://doi.org/10.5301/jn.5000232>
30. Del Giudice A, Aucella F (2012) Acute renal failure in the elderly: epidemiology and clinical features. *J Nephrol* 25 Suppl 19:S48–S57. <https://doi.org/10.5301/jn.5000141>
31. Berra G, Garin N, Stirnemann J et al (2015) Outcome in acute heart failure: prognostic value of acute kidney injury and worsening renal function. *J Card Fail* 21:382–390. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.12.015>
32. Sanmartín-Fernández M, Marzal-Martín D (2016) Safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in clinical practice. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. <https://doi.org/10.1177/1076029616668404>
33. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol JASN* 16:3365–3370. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090740>

# ORIGINAL ARTICLE

## EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

# Factors associated with discontinuing or not starting oral anticoagulant therapy in older hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation

Jesús Díez-Manglano,<sup>1</sup>  José-María Mostaza,<sup>2</sup> Antonio Pose,<sup>3</sup> Francesc Formiga,<sup>4</sup>  José-María Cepeda,<sup>5</sup> Alejandra Gullón,<sup>6</sup> Miguel Camafort,<sup>7</sup> Jesús Castiella,<sup>8</sup> Eduardo Rovira,<sup>9</sup> Estíbaliz Jarauta<sup>1</sup> and Carmen Suárez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Internal Medicine Department, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

<sup>2</sup>Internal Medicine Department, Carlos III Hospital, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Internal Medicine Department, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

<sup>4</sup>Internal Medicine Department, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Internal Medicine Department, Vega Baja Hospital, Orihuela, Spain

<sup>6</sup>Internal Medicine Department, University Hospital of La Princesa, Madrid, Spain

<sup>7</sup>Internal Medicine Department, Cinic University Hospital, Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Internal Medicine Department, Calahorra Foundation Hospital, Calahorra, Spain

<sup>9</sup>Internal Medicine Department, Ribera University Hospital, Alzira, Spain

## Correspondence

Dr Jesús Díez-Manglano MD PhD, Duquesa Villahermosa n° 163, 8° D, 50009 Zaragoza, Spain. Email: jdiez@aragon.es

Received: 25 September 2017

Revised: 17 April 2018

Accepted: 25 April 2018

**Aim:** To determine the factors associated with discontinuing or not starting oral anticoagulation (OA) therapy in older patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF).

**Methods:** A prospective, multicenter cohort study was carried out of patients aged >75 years with NVAF hospitalized in internal medicine departments in Spain. For each patient, we recorded creatinine, hemoglobin and platelets levels, as well as CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores and the Charlson Comorbidity Index. We measured the ability to carry out basic activities of daily life with the Barthel Index, and the cognitive state with the Short Portable Mental Status questionnaire.

**Results:** We included 723 patients with NVAF, with a mean age of 84.8 years (SD 5.2 years); 390 (53.9%) of the patients were women. Before admission, 375 (51.9%) patients were treated with OA. Previously diagnosed NVAF (OR 4.099, 95% CI 1.824–9.211,  $P = 0.001$ ), the number of errors in the Short Portable Mental Status questionnaire (OR 1.180, 95% CI 1.020–1.365,  $P = 0.026$ ), peripheral arterial disease (OR 0.285, 95% CI 0.114–0.711,  $P = 0.007$ ) and hemoglobin levels (OR 0.812, 95% CI 0.682–0.966,  $P = 0.019$ ) were independently associated with not starting OA therapy at discharge. Of the 375 patients treated with OA at admission, 87 (23.2%) had their OA discontinued at discharge. The HAS-BLED score (OR 1.516, 95% CI 1.211–1.897,  $P < 0.001$ ) and previous acute myocardial infarction (OR 0.327, 95% CI 0.121–0.883,  $P = 0.027$ ) were associated with the discontinuation of OA.

**Conclusions:** There are factors associated with discontinuing or not starting OA in older patients with NVAF, which often have no clinical justification. *Geriatr Gerontol Int* 2018; **••: ••–••**.

**Keywords:** atrial fibrillation, cohort study, oral anticoagulation.

## Introduction

Non-valvular atrial fibrillation (NVAF) is the most common cardiac arrhythmia, and its prevalence increases with age.<sup>1</sup> NVAF affects 16% of individuals aged >80 years in North America.<sup>1</sup> In the Framingham Heart Study cohort, there was an increase in the prevalence of NVAF in the past 50 years, although this increase is probably due to increased diagnostic surveillance.<sup>2</sup> The prediction is that there will be an increase in the incidence and prevalence of NVAF in the coming years, with >10 million cases in both the USA and Europe.<sup>3,4</sup>

NVAF affects up to 31.3% of hospitalized patients aged >70 years, and is associated with hypertension, diabetes, dyslipidemia, heart failure and chronic renal failure.<sup>5</sup> NVAF predisposes patients to stroke and embolic events, and increases mortality. Age, the female sex, and previous cardiovascular and thromboembolic events contribute to the risk.<sup>6</sup> Several systems have been developed to stratify the risk of stroke in patients with NVAF. The CHA2DS2-VASc scale is recommended by the clinical practice guidelines of the European Society of Cardiology.<sup>7</sup>

The use of oral anticoagulants (OA) decreases the onset of NVAf-related embolic events. When the clinical practice guidelines are followed, survival is increased.<sup>8</sup> However, OA are still underutilized. In actual practice, the use of OA in older patients with NVAf does not exceed 50%. When prescribed, OA are frequently discontinued or subsequently removed.<sup>9</sup> The causes and consequences of non-adherence to anticoagulant therapy are one of the gaps in our knowledge of the care of older patients with NVAf.

The aim of the present study was to determine the factors associated with not starting or discontinuing OA therapy in older patients with NVAf hospitalized in internal medicine departments.

## Methods

The NONAVASC study was a prospective, multicenter cohort study in which 76 researchers participated from internal medicine departments from 64 Spanish hospitals.<sup>10</sup>

### Inclusion criteria

Between October 2014 and May 2015, each researcher included at least 10 consecutive patients aged >75 years hospitalized for any cause and who had been previously diagnosed or diagnosed during admission with NVAf. NVAf was classified as paroxysmal, persistent or permanent according to the definition of the European Society of Cardiology.<sup>7</sup>

### Procedures

We stored the sociodemographic, clinical, laboratory and treatment parameters in an online, anonymous database. The embolic and hemorrhagic risks were measured with the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scales, respectively.<sup>11,12</sup> Comorbidity was measured with the Charlson Comorbidity Index, the capacity for carrying out basic activities of daily life was measured with the Barthel Index, and the cognitive state was measured with the Short Portable Mental Status questionnaire (SPMSQ). Creatinine, hemoglobin and platelet levels were also recorded. At admission and at discharge, we recorded the prescribed drugs. We defined chronic renal failure as the presence of an estimated glomerular filtration rate <60 mL/min.

### Ethical issues

The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of Hospital de la Princesa in Madrid, and all patients (or their relatives in the event of disability) signed an informed consent document.

## Statistical analysis

For the analysis of not starting OA therapy, we considered patients who were not undergoing this treatment before admission. For the analysis of discontinuing anticoagulant therapy, we considered only patients who were undergoing this therapy before admission.

The qualitative variables are presented as absolute frequencies and percentages, and the quantitative variables are presented as the mean and standard deviation. The qualitative variables were compared using the  $\chi^2$ -test, applying the Yates correction or Fisher's test when necessary. The quantitative variables were compared using Student's *t*-test.

To study the variables associated with not starting or discontinuing OA therapy, we constructed a logistic regression model. The multivariate analysis included all variables with statistical significance ( $P < 0.1$ ) in the univariate analysis.

For all cases, the level of statistical significance was established for a value of  $P < 0.05$ .

The statistical analysis was carried out using the SPSS v22.0 program (International Business Machine Corporation, Armonk, New York, USA).

## Results

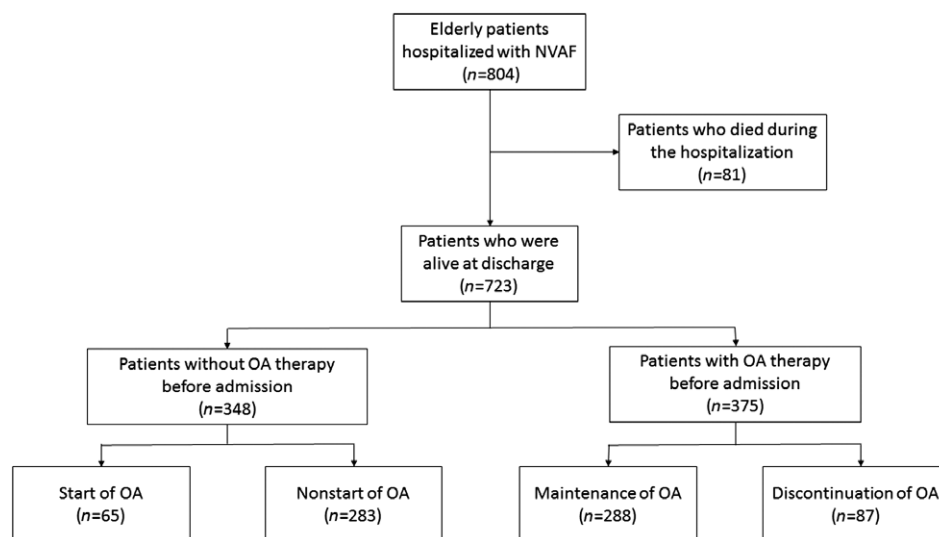
Figure 1 shows the flow diagram for patient inclusion. Ultimately, we included 723 patients with NVAf, with a mean age of 84.8 years (SD 5.2 years); 390 (53.9%) of the patients were women. The NVAf was permanent in 75.4% of the patients, persistent in 7.6% and paroxysmal in 17.0%.

Before admission, 375 (51.9%) patients were treated with OA, 316 (43.7%) with antithrombotic K and 59 (8.2%) with direct-acting OA. The frequency of patients with labile INR was 16.1%. The patients without OA treatment were older (85.3 vs 84.3 years,  $P = 0.013$ ), more often women (58.3% vs 49.9%,  $P = 0.022$ ) and scored lower on the Barthel Index (63 vs 73,  $P < 0.001$ ), indicating greater dependence for basic activities of daily life, and scored higher on the SPMSQ (3.8 vs 2.9,  $P < 0.001$ ), indicating greater cognitive impairment. In contrast, these patients less frequently had heart failure (59.8% vs 70.6%,  $P = 0.002$ ) and previously known NVAf (86.4% vs 99.2%,  $P < 0.001$ ).

At discharge, 353 (48.8%) patients were prescribed OA, 269 (37.2%) were prescribed antithrombotic K and 85 (11.8%) were prescribed direct-acting OA.

### Oral anticoagulation not started

Of the 348 patients not treated with OA at admission, 65 (18.7%) started their OA at discharge. The characteristics of the patients are presented in Table 1. The patients in whom OA therapy was



**Figure 1** Flowchart for patient inclusion. NVAf, non-valvular atrial fibrillation; OA, oral anticoagulants.

not started more frequently presented heart failure, previously diagnosed NVAf and a history of hemorrhage, and less frequently, peripheral arterial disease. Their ability to carry out basic activities of daily living measured with the Barthel Index was lower, and their degree of cognitive impairment according to the SPMSQ was greater. The patients also consumed more drugs and had lower hemoglobin levels. There was no difference in estimated glomerular filtration rate among the patients in whom OA therapy was or not started, 56.2 mL/min (SD 18.7 mL/min) and 53.5 mL/min (SD 23.7 mL/min) respectively,  $P = 0.489$ .

No difference was observed among the groups of patients with paroxysmal and persistent or permanent AF.

In the multivariate analysis (Table 2), previously diagnosed NVAf (OR 4.099, 95% CI 1.824–9.211,  $P = 0.001$ ), peripheral arterial disease (OR 0.285, 95% CI 0.114–0.711,  $P = 0.007$ ), the number of errors on the SPMSQ (OR 1.180, 95% CI 1.020–1.365,  $P = 0.026$ ) and hemoglobin levels (OR 0.812, 95% CI 0.682–0.966,  $P = 0.019$ ) were independently associated with not starting OA therapy.

### Discontinuation of oral anticoagulation

Of the 375 patients treated with OA at admission, the OA was discontinued at discharge for 87 (23.2%), 77 (20.5%) with antivitamin K and 10 (2.7%) with direct-acting OA. The patient characteristics are presented in Table 1. The patients for whom the OA were discontinued less frequently had diabetes, previous acute myocardial

infarction and heart failure. These patients had a lower embolic risk according to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC scale and a greater hemorrhagic risk according to the HAS-BLED scale.

No difference was observed among the groups of patients with paroxysmal and persistent or permanent AF.

In the multivariate analysis (Table 2), the HAS-BLED score (OR 1.516, 95% CI 1.211–1.897,  $P < 0.001$ ) and previous acute myocardial infarction (OR 0.327, 95% CI 0.121–0.883,  $P = 0.027$ ) were associated with the discontinuation of the OA.

### Change of oral anticoagulation

In 13 (1.8%) patients, there was a change in the OA, and antivitamin K was substituted by a direct-acting OA for all of these patients.

## Discussion

The main finding of the present study was that, after a hospitalization, OA therapy was only started in 18.7% of the older patients with NVAf who did not use OA at admission and was suspended in 23% of those who did use it. Not starting OA was associated with the presence of prior NVAf and with cognitive impairment. The discontinuation of OA was associated with the risk of hemorrhage.

**Table 1** Characteristics of the patients included in the study

Variable	Total <i>n</i> = 723	Patients not treated with OA before hospitalization				Patients treated with OA before hospitalization			
		Subtotal ( <i>n</i> = 348)	Start of OA ( <i>n</i> = 65)	Not starting OA ( <i>n</i> = 283)	<i>P</i>	Subtotal ( <i>n</i> = 375)	OA maintenance ( <i>n</i> = 288)	OA discontinuation ( <i>n</i> = 87)	<i>P</i>
Age*	84.8 (5.2)	85.3 (5.5)	84.8 (4.7)	85.4 (5.7)	0.395	84.3 (4.9)	84.5 (5.0)	83.9 (4.4)	0.309
Female sex	390 (53.9)	203 (58.3)	34 (52.3)	169 (59.7)	0.275	187 (49.9)	149 (51.7)	38 (43.7)	0.188
Diabetes	285 (39.7)	131 (38.2)	24 (37.5)	107 (38.4)	0.899	154 (41.1)	128 (44.4)	26 (29.9)	0.016
Hypertension	628 (87.5)	294 (85.7)	53 (82.8)	241 (86.4)	0.462	334 (89.1)	257 (89.2)	77 (88.5)	0.848
Hyperlipidemia	319 (44.6)	155 (45.3)	25 (39.1)	130 (46.8)	0.265	164 (43.9)	130 (45.1)	34 (39.5)	0.358
Previous AMI	110 (15.4)	53 (15.5)	7 (10.9)	46 (16.5)	0.264	57 (15.2)	51 (17.7)	6 (7.0)	0.015
Cerebrovascular disease	170 (24.0)	77 (22.9)	18 (28.6)	59 (21.6)	0.236	93 (25.1)	74 (25.9)	19 (22.4)	0.511
Peripheral arteriopathy	90 (12.6)	35 (10.2)	11 (17.2)	24 (8.6)	0.042	55 (14.8)	40 (14.0)	15 (17.2)	0.461
Heart failure	470 (65.6)	205 (59.8)	31 (48.4)	174 (62.4)	0.040	264 (70.6)	211 (73.3)	53 (61.6)	0.038
Previously diagnosed NVAf	669 (93.0)	299 (86.4)	44 (67.7)	255 (90.7)	<0.001	370 (99.2)	285 (99.3)	85 (98.8)	0.671
Peripheral embolism	33 (4.7)	16 (4.8)	5 (7.8)	11 (4.1)	0.208	17 (4.7)	16 (5.6)	1 (1.3)	0.110
Previous hemorrhage	100 (14.0)	46 (13.6)	3 (4.7)	43 (15.6)	0.021	54 (14.4)	41 (14.2)	13 (15.1)	0.839
Renal failure	317 (44.9)	149 (44.2)	27 (42.9)	122 (44.5)	0.810	168 (45.5)	126 (44.4)	42 (49.4)	0.413
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc score*	5.2 (1.4)	5.1 (1.4)	5.0 (1.4)	5.1 (1.4)	0.592	5.3 (1.4)	5.4 (1.4)	4.9 (1.4)	0.006
HAS-BLED score*	2.6 (1.2)	2.7 (1.3)	2.5 (1.1)	2.7 (1.3)	0.172	2.6 (1.2)	2.5 (1.2)	2.9 (1.2)	0.004
Charlson Comorbidity Index*	3.9 (2.6)	3.8 (2.7)	3.4 (2.8)	3.9 (2.7)	0.160	4.0 (2.6)	4.0 (2.6)	3.9 (2.5)	0.601
Barthel Index*	68 (31)	63 (33)	74 (27)	61 (33)	0.001	73 (28)	73 (28)	71 (26)	0.511
SPMSQ*†	3.3 (3.0)	3.8 (3.2)	3.0 (2.6)	4.0 (3.3)	0.011	2.9 (2.7)	2.8 (2.6)	3.3 (2.9)	0.151
Delirium	67 (9.6)	40 (12.1)	4 (6.3)	36 (13.5)	0.111	27 (7.3)	19 (6.6)	8 (9.5)	0.372
Having a caregiver	495 (70.8)	246 (74.5)	46 (74.2)	200 (74.6)	0.944	249 (67.5)	191 (67.0)	58 (69.0)	0.727
Institutionalized	69 (9.7)	40 (12.1)	4 (6.3)	36 (13.2)	0.283	29 (7.7)	22 (7.6)	7 (8.0)	0.664
Alcoholism‡	42 (6.2)	23 (7.2)	4 (6.5)	19 (7.4)	0.791	19 (5.3)	12 (4.3)	7 (8.9)	0.105
Experienced a fall the previous year	188 (26.9)	85 (25.6)	15 (23.4)	70 (26.1)	0.659	103 (28.0)	75 (26.4)	28 (33.3)	0.214
Hemoglobin (g/dL)*	11.8 (2.1)	11.8 (2.0)	12.6 (1.8)	11.6 (2.0)	<0.001	11.8 (2.2)	11.9 (2.1)	11.4 (2.3)	0.086
Platelets (×10 <sup>3</sup> )*	219 (92)	222 (99)	224 (105)	220 (98)	0.770	216 (84)	216 (83)	217 (90)	0.961
No. drugs at discharge*	8.6 (3.5)	9.1 (3.5)	8.2 (3.0)	9.3 (3.5)	0.012	9.3 (3.3)	9.4 (3.3)	8.7 (3.3)	0.121

The data are presented as *n* (%) or mean (standard deviation). \*Mean (standard deviation). †Data from 654 patients. ‡Data from 679 patients. AMI, acute myocardial infarction; NVAf, non-valvular atrial fibrillation; OA, oral anticoagulants; SPMSQ, Short Portable Mental Status Questionnaire.

**Table 2** Factors associated with not starting and discontinuing oral anticoagulant therapy

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Not starting OA therapy				
Peripheral arterial disease	0.455 (0.210–0.986)	0.046	0.285 (0.114–0.711)	0.007
Heart failure	1.764 (1.021–3.048)	0.042	1.419 (0.696–2.893)	0.336
Previously diagnosed NVAf	4.681 (2.424–9.039)	<0.001	4.099 (1.824–9.211)	0.001
Previous hemorrhage	3.769 (1.131–12.561)	0.031	3.982 (0.867–18.287)	0.076
Barthel Index	0.986 (0.977–0.996)	0.005	0.998 (0.985–1.012)	0.769
SPMSQ	1.112 (1.010–1.224)	0.030	1.180 (1.020–1.365)	0.026
Hemoglobin	0.770 (0.667–0.889)	<0.001	0.812 (0.682–0.966)	0.019
No. drugs at discharge	1.105 (1.016–1.203)	0.020	1.059 (0.952–1.179)	0.290
Discontinuation of OA therapy				
Diabetes	0.533 (0.318–0.891)	0.016	0.710 (0.382–1.317)	0.277
Previous AMI	0.349 (0.144–0.843)	0.019	0.327 (0.121–0.883)	0.027
Heart failure	0.586 (0.353–0.973)	0.039	0.719 (0.409–1.26)	0.252
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	0.778 (0.648–0.934)	0.007	0.803 (0.632–1.019)	0.071
HAS-BLED score	1.340 (1.098–1.636)	0.004	1.516 (1.211–1.897)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	0.902 (0.807–1.010)	0.073	0.907 (0.807–1.019)	0.099

AMI, acute myocardial infarction; CI, confidence interval; NVAf, non-valvular atrial fibrillation; OR, odds ratio; SPMSQ, Short Portable Mental Status Questionnaire.

Patients in the present study were older adults and had high comorbidity, as is typical in internal medicine departments. These patients also had a very high embolic risk and a moderate hemorrhagic risk. An important although unsurprising finding was the underutilization of OA therapy. At admission, just 51.9% of the patients were treated. Similar data have been observed in various studies in Spain,<sup>5,8</sup> Europe,<sup>13</sup> North America<sup>14</sup> and Japan.<sup>15</sup> A recent study in southern China reported a use of OA of only 11.5%.<sup>16</sup>

The reasons for the underprescription of OA have been studied. In a systematic review of 30 studies, the factors that influenced the non-prescription of OA in patients with NVAf were advanced age, risk of bleeding, prior bleeding, risk of falls, comorbidities and the ability to comply with the treatment.<sup>17</sup> A large percentage of our patients had one or several of these characteristics.

Although advanced age is one of the main risk factors for experiencing a stroke, older patients receive less treatment. In a recent study of older patients with NVAf discharged from a geriatric medicine department, OA prescription was associated with a younger age, better functional autonomy, higher hemoglobin levels and higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores.<sup>13</sup> A recent study in Australia has found that the reasons given by primary care physicians and cardiologists for not starting OA therapy in patients with NVAf and previous stroke or heart failure were age, dementia, frailty, fear of bleeding and falls.<sup>18</sup>

It has been observed that the risk of falls influences the decision to suppress or not start anticoagulation.<sup>17,18</sup> We found no association between having experienced a fall in the previous year and the prescription of OA. Up to 26% of our patients had experienced falls in the previous year, a much higher prevalence than the 1.1% observed in the Loire Valley Atrial Fibrillation Project.<sup>19</sup> This difference could be due to our patients' greater age and higher comorbidity. In the present study, the antecedent of falls was 6.9% more common in the patients for whom OA therapy had been suppressed, a difference that was clinically relevant, although not statistically significant. It is likely that clinicians tend to suppress OA in patients who have experienced falls out of fear of intracranial bleeding, despite the fact that studies have not shown this association.<sup>19</sup> A higher mortality rate has been observed in patients with a risk of falls, but this higher rate occurs with or without the use of OA.<sup>19</sup> It appears that falls are a marker of frailty, and entail a poorer prognosis, but do not constitute a contraindication for anticoagulant therapy.

In the present study, hemoglobin levels were associated with the maintenance of OA therapy. Anemia and previous bleeding influence the decision to not prescribe OA. Patients aged

>85 years have significantly more bleeding events, and a number of authors have considered the advisability or not of anticoagulating these patients.<sup>20</sup> In a survey of cardiologists, geriatricians and primary care physicians, both conditions were frequently mentioned for not starting OA therapy.<sup>21</sup> In another study with the American MarketScan Database, both anemia and bleeding were associated with treatment discontinuation.<sup>22</sup> Patients have a different perception of risks than physicians.<sup>23</sup> In the patients' opinion, the physicians' fear of hemorrhages and falls is exaggerated and unfounded.<sup>17,24</sup> The prescription of OA should therefore be preceded by shared decision-making. The current recommendation is to use OA in elderly patients with NVAf and a high embolic risk, regardless of the risk of bleeding, but to increase the frequency of monitoring.<sup>6</sup> For patients with anemia, we recommend to treat the anemia and then start with the OA.

Cognitive impairment and dementia have been associated with a lower use of OA.<sup>25</sup> In the present study, higher scores on the SPMSQ were associated with not starting OA therapy. However, in a study of patients with NVAf who had experienced a stroke, cognitive impairment was not associated with poorer treatment.<sup>26</sup> Dementia by itself should not be considered an absolute contraindication for OA. Other factors need to be considered, such as the severity of the dementia, life expectancy, quality of life and the presence of a caregiver. OA has two fundamental objectives for patients with NVAf: preserving functionality and a healthy brain. If patients have severe functional dependence and cognitive impairment, the adverse effects will outweigh the potential benefits of OA, and this therapy should be ruled out or discontinued.

In their systematic review, Pugh *et al.* found that OA prescription was lower in patients with greater comorbidity.<sup>17</sup> Cohort studies with patients with NVAf and multimorbidity have reported greater survival in those treated with OA.<sup>25</sup> However, clinicians use OA in these patients when the functional and cognitive state is better. A study in a geriatric medicine department in Belgium found no association between the use of OA in patients hospitalized with NVAf and geriatric syndromes, including functional impairment, cognitive disorders and the risk of falls.<sup>27</sup> In the present study, the patients treated with OA had a better functional and cognitive state than the untreated patients at admission; however, we found no association between the Barthel Index score and not starting or discontinuing OA therapy. However, a poorer cognitive state was associated with not starting OA therapy. In fact, the ability to carry out basic activities of daily living has been a determinant of survival in polypathological patients or those with advanced disease with NVAf.<sup>25,28</sup>

Within 18 months, 25–30% of the patients with NVAF discontinued OA therapy.<sup>29</sup> The discontinuation of OA for patients with NVAF has not improved with the new direct-acting OA,<sup>30</sup> and has been associated with younger age, anemia, bleeding, frailty, low life expectancy, hospitalizations and emergency department visits.<sup>22</sup> In the present study, OA was discontinued for one of every four patients. The discontinuation was associated with the risk of hemorrhage, and the absence of ischemic heart disease. It is important to raise the awareness of patients with NVAF and the physicians who treat them of the need to continue OA therapy, because discontinuing the therapy is associated with the onset of stroke and increased mortality.

A surprising finding of the present study was that just 48.8% of the older patients with NVAF were prescribed OA at discharge, and that OA therapy was started in approximately the same number of patients in whom it was suppressed. Additionally, just 4.1% had their antivitamin K substituted for a direct-acting OA. There is, therefore, an apparent therapeutic inertia. Previously known NVAF was associated with not starting OA therapy. It therefore appears that if OA therapy is not started when NVAF is diagnosed, it is less likely to be started later on.

The present study had some limitations. First, we only assessed discontinuing or not starting during the hospital admission. It is possible that, after the admission, some of the patients started or restarted anticoagulation after a few weeks. However, the level of OA underutilization is very high. Second, we cannot determine whether discontinuing or not starting OA therapy was due to a decision made exclusively by the physician, by the patient or both. This fact is important for establishing campaigns for improving the use of OA in NVAF. Third, this is an analysis of patients admitted to internal medicine departments. Usually these patients are older, more frequently female and have more comorbidities than those admitted to cardiology departments. Therefore, the results cannot be generalized to patients treated in primary health-care or cardiology units.

In conclusion, the use of OA is suboptimal, and this situation has persisted after the introduction of new OA.<sup>29</sup> There are factors associated with not starting and discontinuing OA in older patients with NVAF, which often have no clinical justification. Awareness campaigns on the need to use OA are warranted, as well as establishing specific criteria for deciding whether or not to use OA, taking into account the functional and cognitive aspects and comorbidity. To this end, clinical trials directed at these patients need to be designed and implemented.

## Acknowledgements

Researchers of the NONAVASC study; Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine: I García-Polo, J C Arévalo-Lorido, J Portillo-Sánchez, I Martínez-Moreno, C de la Guerra-Acebal, C Argüello-Martín, S I Aranda-Sánchez, I Novo-Veleiro, M Pena-Seijo, F Salgado-Ordoñez, J A Vargas-Hitos, J González-Moraleja, N R Tobares-Carrasco, P Freixas-Descarrega, I Campodarve-Botet, C Fernández-Capitán, L M Palomar-Rodríguez, A B Gómez-Belda, D Chivite-Guillén, M A Rico-Corral, J L Hernández-Hernández, E Coloma-Bazán, X Sobrino-Martínez, J Grandes-Ibáñez, M Martín-Millán, R Cuenca-Acevedo, J B Pérez-Lorenz, A de la Peña Fernández, G López-Castellanos, E Montero-Hernández, E Calderón-Sandubete, C Lahoz-Rallo, A de los Santos-Moreno, J A Martínez-Muradas, J Alfonso-Megido, J I Cuende-Melero, R Cotos-Cancas, J J Tamarit-García, F Bonilla-Rovira, A Epalza-Bueno, M Morales-Conejo, L Manzano-Espinosa, S FreireCastro, A RodríguezGonzález, M Mendiña-Guillén, A López-Suárez, J F Sánchez Muñoz-Torrero, M D Martín-Escalante, J A Ortiz-Minuesa, J C Martínez-Acitores, M B Alonso-Ortiz, D Filella-Agulló, H Ágreda-López, M Romero-Jiménez, M E Fernández-Pérez, J L Díaz-Díaz, C Pérez-Bocanegra, R Martínez-Fernández, J A Nieto-Rodríguez, J Masferrer-Serra, L Mérida-Rodrigo, J M Varela-Aguilar,

A Mujal-Martínez, L Castilla-Guerra, P Castellanos-Llauger, G Tiberio-López, E Guevara-Sierra and J Fernández-Pardo.

The NONAVASC study was supported by a non-conditioned grant from Bayer.

## Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

## References

- Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF *et al.* Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among medicare beneficiaries, 1993–2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; **5**: 85–93.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; **386**: 154–162.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; **112**: 1142–1147.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ *et al.* Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; **34**: 2746–2751.
- López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J. Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study. *Med Clin (Barc)* 2012; **138**: 231–237.
- Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; **141**: 147–153.
- Kirchhof P, Benussi S, Koteha D *et al.* ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; **37**: 289–962.
- Díez-Manglano J, Gomes-Martín J, Al-Cheikh-Felices P, Isasi de Isasmendi Pérez S, Díez-Angulo R, Clemente-Sarasa C. Adherence to guidelines and mortality in atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014; **176**: 430–436.
- Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; **72**: 329–338.
- Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J *et al.* en representación de los investigadores del estudio NONAVASC. Antithrombotic treatment and characteristics of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation hospitalized at Internal Medicine departments. NONAVASC registry. *Med Clin (Barc)* 2017; **148**: 204–210.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; **137**: 263–272.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; **138**: 1093–1100.
- Bo M, Sciarillo I, Maggiani G *et al.* Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int* 2017; **17**: 416–423.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010; **123**: 638–645.
- Yamashita Y, Hamatani Y, Esato M *et al.* Clinical characteristics and outcomes in extreme elderly (age ≥ 85 years) Japanese patients with atrial fibrillation. *Chest* 2016; **149**: 402–412.
- Zheng HJ, Ouyang SK, Zhao Y, Lu K, Luo SX, Xiao J. The use status of anticoagulation drugs for inpatients with nonvalvular atrial fibrillation in Southwest China. *Int J Gen Med* 2017; **10**: 69–77.
- Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Aging* 2011; **40**: 675–683.
- Ferguson C, Inglis SC, Newton PJ, Middleton S, Macdonald PS, Davidson PM. Barriers and enablers to adherence to anticoagulation in heart failure with atrial fibrillation: patient and provider perspectives. *J Clin Nurs* 2017; **26**: 4325–4334.
- Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lio GHY. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med* 2014; **127**: 972–978.
- Granziera S, Bertozzo G, Pengo V *et al.* To treat or not to treat very elderly naïve patients with atrial fibrillation with vitamin K antagonists (VKA): results from the VENPAF cohort. *Intern Emerg Med* 2015; **10**: 795–804.
- Fuchs P, Vogel T, Lang PO. Anticoagulation in the aged patient with atrial fibrillation: what are prescribing cardiologists, geriatricians and general practitioners? *Rev Med Interne* 2015; **36**: 509–515.



- 22 Spivey CA, Qiao Y, Liu X *et al.* Discontinuation/interruption of warfarin therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; **21**: 596–606.
- 23 Aliot E, Breithardt G, Brugada J *et al.* Atrial fibrillation awareness and risk education group; Atrial Fibrillation Association; European Heart Rhythm Association; Stroke Alliance for Europe; World Heart Federation. An international survey of physician and patient understanding, perception, and attitudes to atrial fibrillation and its contribution to cardiovascular disease morbidity and mortality. *Europace* 2010; **12**: 626–633.
- 24 Man-Song-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation. Physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1580–1586.
- 25 Díez-Manglano J, Bernabéu-Wittel M, Barón-Franco B *et al.* en representación de los investigadores del proyecto PROFUND. Anticoagulation in polypathological patients with atrial fibrillation. *Med Clin (Barc)* 2013; **140**: 97–103.
- 26 Horstmann S, Rizos T, Saribas M, Efthymiou E, Rauch G, Veltkamp R. Cognitive impairment is not a predictor of failure to adhere to anticoagulation of stroke patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2015; **39**: 325–331.
- 27 De Breucker S, Herzog G, Pepersack T. Could geriatric characteristics explain the under-prescription of anticoagulation therapy for older patients admitted with atrial fibrillation? A retrospective observational study. *Drugs Aging* 2010; **27**: 807–813.
- 28 Díez-Manglano J, Bernabéu-Wittel M, Murcia-Zaragoza J *et al.* Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and medical non-neoplastic disease in a terminal stage. *Intern Emerg Med* 2017; **12**: 53–61.
- 29 Königsbrügge O, Simon A, Domanovits H, Pabinger I, Ay C. Thromboembolic events, bleeding, and drug discontinuation in patients with atrial fibrillation on anticoagulation: a prospective hospital-based registry. *BMC Cardiovasc Dis* 2016; **16**: 254.
- 30 Shiga T, Naganuma M, Nagao T *et al.* Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: a single-center observational study. *J Arrhythmia* 2015; **31**: 339–344.

**How to cite this article:** Díez-Manglano J, Mostaza J-M, Pose A, *et al.* Factors associated with discontinuing or not starting oral anticoagulant therapy in older hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2018;1–6. <https://doi.org/10.1111/ggi.13451>

## ANEXO 4. COMUNICACIONES A CONGRESOS

- **Gullón A**, Formiga F, Mostaza JM y Suárez-Fernández C. Adequacy of antithrombotic treatment, characteristics and in-hospital mortality of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the NONAVASC registry. 1<sup>st</sup> pHD Research Symposium in Health Science and Biomedicine. UAM. Madrid. Mayo 2018.
- **Gullón A**, Suárez C, Formiga F, Diéz- Manglano J, Cepeda JM, Pose A, Camafort M, Mostaza JM. Impacto de la fragilidad en la mortalidad y en la duración del ingreso en pacientes ancianos hospitalizados con FANV. Registro NONAVASC. XXXVIII Congreso Nacional de la SEMI. Madrid. Noviembre 2017.
- **Gullón Ojeto A**, Martínez Muradas J, Alfonso Megido J, Cuende Melero J, Cotos Cancas R, Bonilla Rovira F), Mostaza Prieto JM, Suárez Fernández C. Insuficiencia renal crónica en pacientes ancianos con FANV hospitalizados en Medicina Interna. Análisis de su influencia en el tratamiento antitrombótico. Registro NONAVASC. XXXVII Congreso Nacional de la SEMI. Zaragoza. Noviembre 2016.
- **Gullón Ojeto A**, Palomar Rodriguez L, Chivite Guillén D, Coloma Bazán E, Pérez Lorenz J, Montero Hernández E, Suárez Fernández C, Mostaza Prieto JM, Diéz Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Camafort M, Pose A, en representación del Grupo de Trabajo NONAVASC. Comorbilidades y enfermedad vascular en pacientes ancianos con FANV hospitalizados en medicina interna. Registro NONAVASC. XXXVII Congreso Nacional de la SEMI. Zaragoza. Noviembre 2016.



## ANEXO 5. OTRAS PUBLICACIONES DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

- **Gullón A**, Sánchez Fuentes D, López-de-Sá E, Martí-Almor J, Barón-Esquivias G, Jiménez López J, Del Mar Contreras Muruaga M, Suárez Fernández C. Uso de anticoagulantes orales en situaciones clínicas complejas con fibrilación auricular. Med Clin (Barc). 2018 Jun;150 Suppl 1:8-24. doi: 10.1016/S0025-7753(18)30666-3. Artículo de revisión.
- Suárez-Fernández C, **Gullón A**. El reto del tratamiento antitrombótico en ancianos con fibrilación auricular. ¿Justifica la edad la estrategia antitrombótica en ancianos con fibrilación auricular? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018 Nov - Dec;53(6):317-318. doi: 10.1016/j.regg.2018.05.005. Editorial.
- **Gullón Ojesto A**. y Suárez Fernández C. Capítulo VII de las próximas guías de manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Medicina Interna. “Estrategias para minimizar el riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante. Abordaje de las complicaciones hemorrágicas”. Pendiente de publicación



## Uso de anticoagulantes orales en situaciones clínicas complejas con fibrilación auricular

Alejandra Gullón<sup>a</sup>, Demetrio Sánchez Fuentes<sup>b</sup>, Esteban López-de-Sá<sup>c</sup>, Julio Martí-Almor<sup>d</sup>, Gonzalo Barón-Esquivias<sup>e</sup>, Jesús Jiménez López<sup>d</sup>, María del Mar Contreras Muruaga<sup>a</sup> y Carmen Suárez Fernández<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>d</sup>Sección de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, IMIM, UAB, Barcelona, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Insuficiencia renal  
Cardiopatía isquémica  
Síndrome coronario agudo  
Cardioversión eléctrica  
Ablación de venas pulmonares  
Anticoagulantes de acción directa  
Valvulopatía  
Prótesis  
Ancianos  
Fragilidad  
Anticoagulación oral

En el presente capítulo se actualiza el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y diferentes situaciones clínicas que requieren consideraciones particulares, como son la cardiopatía isquémica, la cardioversión eléctrica, la ablación de venas pulmonares, la presencia de valvulopatías con o sin prótesis, la insuficiencia renal o la ancianidad y fragilidad. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, la presencia de insuficiencia renal incrementa tanto el riesgo trombótico como el hemorrágico. En los estadios leves y moderados, los anticoagulantes de acción directa mostraron un mayor beneficio que warfarina, aunque suelen requerir ajuste de dosis. En el estadio de fallo renal/diálisis, no hay evidencia sólida de que la warfarina resulte beneficiosa y la utilización de los anticoagulantes de acción directa no está recomendada. Por su fisiopatología, se ha considerado que la anticoagulación oral podría ejercer un efecto beneficioso en los pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, los anticoagulantes antivitaminas K no han demostrado una relación riesgo-beneficio satisfactoria. Por el contrario, los anticoagulantes de acción directa, en dosis reducidas, podrían ejercer un efecto beneficioso en este escenario en asociación con los antiagregantes.

El uso de los anticoagulantes de acción directa previo a la cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular no valvular parece tener asociado un riesgo de eventos cardioembólicos, al menos comparable a los anticoagulantes antivitaminas K, evitando la demora en aplicar esta técnica en pacientes sin niveles adecuados de INR precordioversión eléctrica. En el contexto de su uso periablación de fibrilación auricular, el dabigatrán y el rivaroxabán demostraron al menos no inferioridad respecto a los anticoagulantes antivitaminas K en cuanto a seguridad.

La coexistencia de cualquier tipo y grado de valvulopatías con la fibrilación auricular obliga a evaluar la indicación de tratamiento antitrombótico de la misma manera que si no existiera valvulopatía. Cuando sea necesaria la anticoagulación, los anticoagulantes de acción directa son de elección en casi todas las situaciones, excepto en los pacientes portadores de una prótesis mecánica o que padezcan enfermedad mitral reumática significativa, que deben tratarse con anticoagulantes antivitaminas K. La elección de la estrategia antitrombótica adecuada en el anciano frágil es una cuestión compleja en que interfieren múltiples factores, más allá de la evaluación del riesgo embólico y hemorrágico. La realización de una evaluación geriátrica integral es fundamental para que la decisión final sea individualizada. Además, esta se debe consensuar y reevaluar periódicamente. Los anticoagulantes de acción directa podrían ser la alternativa más favorable en la mayoría de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csuarezfe@gmail.com (C. Suárez Fernández).

## Use of oral anticoagulants in complex clinical situations with atrial fibrillation

## ABSTRACT

## Keywords:

Renal insufficiency  
Ischaemic heart disease  
Electrical cardioversion  
Pulmonary vein ablation  
Direct-acting anticoagulants  
Valvular disease  
Prosthesis  
Elderly  
Frailty  
Oral anticoagulation

The present article provides an update on anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation in distinct clinical scenarios requiring particular considerations, such as ischaemic heart disease, electrical cardioversion, pulmonary vein ablation, the presence of valvular disease with or without prosthetic valves, and renal insufficiency, as well as old age and frailty. In patients with non-valvular atrial fibrillation, the presence of renal insufficiency increases both thrombotic and haemorrhagic risk. In mild and moderate stages, direct-acting anticoagulants confer a greater benefit than warfarin, although they usually require dose adjustment. In renal failure/dialysis, there is no solid evidence that warfarin is beneficial and the use of direct-acting anticoagulants is not recommended. Because of its pathophysiology, oral anticoagulation could have a beneficial effect in patients with heart disease. However, vitamin K antagonists have not shown a satisfactory risk-benefit ratio. In contrast, direct-acting anticoagulants, at reduced doses, could have a beneficial effect in this scenario in association with antiplatelet agents.

The use of direct-acting anticoagulants prior to electrical cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation seems to be associated with a risk of cardioembolic events that is at least comparable to that of vitamin K antagonists. Their use avoids delay in the application of electrical cardioversion in patients without adequate INR levels. In the context of their use before and after atrial fibrillation ablation, dabigatran and rivaroxaban have demonstrated at least non-inferiority with vitamin K antagonists in terms of safety.

In patients with any type or grade of valvular disease and atrial fibrillation, the indication of antithrombotic treatment must be evaluated in the same way as in patients with atrial fibrillation and no valvular disease. Whenever anticoagulation is required, direct-acting anticoagulants are the treatment of choice in nearly all situations, except in patients with mechanical valves or who have significant rheumatic mitral disease, who should be treated with vitamin K antagonists. The choice of appropriate antithrombotic strategy in frail elderly patients is complex and involves multiple factors beyond assessment of embolic and haemorrhagic risk. Comprehensive geriatric assessment is essential for an individualised final decision. Moreover, any such decision should be consensus-based and periodically reviewed. Direct-acting anticoagulants could be the most beneficial alternative in most elderly patients with non-valvular atrial fibrillation.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved

### Uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular e insuficiencia renal

#### Introducción

Existe una asociación entre la fibrilación auricular (FA), la insuficiencia renal crónica (IRC) y el ictus. La prevalencia de FA es doble en los pacientes con IRC respecto a los que no la presentan, que alcanza hasta el 22,2% en la fase de fallo renal/diálisis<sup>1</sup>. La FA incrementa el riesgo de IRC (riesgo relativo [RR]: 1,64; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,41-1,91)<sup>2</sup> y su aparición acelera la progresión del deterioro renal. La IRC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus<sup>3</sup>. Se ha descrito una relación lineal entre el riesgo de ictus y el aumento de la albuminuria, así como con la disminución del filtrado glomerular, que se incrementa un 7% por cada 10 ml/min de descenso<sup>4</sup>.

Esto tiene varias explicaciones; por un lado, el ictus y la IRC comparten factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, FA e insuficiencia cardíaca, entre otros. Además, diversas alteraciones fisiopatológicas presentes en la IRC, como la disfunción endotelial, así como mayores concentraciones del factor de von Willebrand y del inhibidor-1 del activador del plasminógeno, favorecen una situación procoagulante.

Paradójicamente, los pacientes con IRC también tienen un mayor riesgo hemorrágico, ocasionado fundamentalmente por la disfunción plaquetaria que provoca la uremia y la contribución de otros factores, como la frecuente hipertensión arterial mal controlada o la administración de heparina en los pacientes en diálisis<sup>5</sup>.

En todos los estudios de FA, la incidencia de complicaciones, tanto isquémicas como hemorrágicas, fue mayor en los pacientes con deterioro de la función renal<sup>6-9</sup>.

En este escenario, no es de extrañar que los resultados de la anticoagulación para la prevención de ictus y embolias sistémicas en los pacientes con FA e IRC sean diferentes a los que se encuentran en pacientes con función renal normal.

La complejidad de la decisión acerca del uso de anticoagulación en pacientes con IRC se acentúa considerando que las escalas de predicción del riesgo de ictus y de hemorragia habitualmente utilizadas no están adecuadamente validadas en estos pacientes, y hay controversia sobre si la propia IRC debería contabilizarse como un factor independiente en la estimación del riesgo isquémico<sup>5,10,11</sup>.

#### Warfarina en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal crónica

La warfarina se metaboliza en el hígado y apenas tiene eliminación renal. En un 99% está unida a las proteínas plasmáticas y no es dializable (tabla 1).

Aunque la warfarina ha sido el fármaco más utilizado en la prevención del ictus en los pacientes con FA, no existen ensayos controlados que hayan valorado sus resultados en pacientes con FA e IRC avanza-

**Tabla 1**  
Propiedades farmacológicas de los anticoagulantes orales

Cualidad	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán	Warfarina
Vida media (h)	8-15	12-14	9-11	5-13	20-60
Eliminación renal (%)	27	80	50	66	< 1
Unión a proteínas (%)	87	35	55	95	99
Depuración tras 4 h de hemodiálisis (%)	7	50-60	9	< 1	< 1

da. Los resultados que se tienen al respecto provienen exclusivamente de estudios epidemiológicos y han aportado resultados dispares<sup>12</sup>. Algunos de los primeros estudios observacionales describieron resultados desfavorables, incluso con aumento de ictus y mortalidad<sup>13-17</sup>. En otros, como los obtenidos de los nationwide Danish registries<sup>18,19</sup> o del US Renal Data System<sup>20</sup>, se describen efectos beneficiosos.

Un metaanálisis de estos estudios mostró que la warfarina disminuye la incidencia de ictus isquémicos/embolias sistémicas (*hazard ratio* [HR]: 0,70; IC del 95%, 0,54-0,89) y la mortalidad (HR: 0,65; IC del 95%, 0,59-0,72), con aumentos no significativos de las hemorragias mayores (HR: 1,15; IC del 95%, 0,88-1,49) en pacientes con IRC no avanzada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 30 ml/min); sin embargo, los resultados eran desfavorables en pacientes con IRC avanzada, al aumentar el riesgo de hemorragias mayores (HR: 1,30; IC del 95%, 1,08-1,56), sin cambios significativos en el riesgo de ictus (HR: 1,12; IC del 95%, 0,69-1,82) ni en la mortalidad (HR: 0,96; IC del 95%, 0,81-1,13)<sup>21</sup>. Otros metaanálisis han obtenido resultados muy similares<sup>22</sup>, algunos de ellos con datos exclusivos de estudios de pacientes en hemodiálisis<sup>23-26</sup>.

Varios ensayos han puesto de manifiesto los excesos de hemorragias que se producen en los pacientes en estadios avanzados de IRC. Un artículo de revisión describe cómo en pacientes con ClCr < 30 ml/min el tratamiento con warfarina incrementa el riesgo hemorrágico 4,9 veces (IC del 95%, 2,6-9,1), en comparación con pacientes con función renal normal<sup>27</sup>. Se basa en unos estudios antiguos que mostraron una incidencia de hemorragia mayor de 30,5%/año (IC del 95%, 17-50,3) en pacientes con ClCr < 30 ml/min, y de 8,3%/año (IC del 95%, 1,5-12,8) con ClCr de 30-59 ml/min<sup>28,29</sup>. Estos datos sugieren un improbable beneficio de la warfarina en la IRC terminal. Sin embargo, estudios más recientes muestran una incidencia de hemorragias mayores menor<sup>6-9</sup>.

Asimismo, la dificultad en conseguir tiempos en rango terapéutico (TTR) adecuados en los pacientes con IRC contribuye, junto con las circunstancias referidas al inicio, al mayor riesgo hemorrágico de estos pacientes al recibir fármacos antivitaminas K (AVK)<sup>25,29-32</sup>.

Otro factor que puede contribuir a los pobres resultados mostrados en pacientes con IRC avanzada es el hecho de que el tratamiento con warfarina favorece las calcificaciones vasculares<sup>33</sup>, que se ha relacionado con la aparición de calcifilaxia (arteriopatía calcificante urémica)<sup>34</sup>.

Se han publicado 2 estudios epidemiológicos posteriormente a los metaanálisis previamente comentados; ambos han utilizado una metodología de emparejamientos con similares puntuaciones de propensión. En un registro coreano de 9.974 pacientes en hemodiálisis con FA, de los que un 29,3% estaba con warfarina, dicho tratamiento no se asoció con una disminución significativa de los ictus isquémicos (HR: 0,95; IC del 95%, 0,78-1,15) y sí con un aumento de los ictus hemorrágicos (HR: 1,56; IC del 95%, 1,10-2,22)<sup>35</sup>. Por el contrario, en otro registro de Kaiser Permanente, en el que el 23% de los 4.286 pacientes en hemodiálisis con FA recibía warfarina, esta se asoció con un menor riesgo de muerte (HR: 0,76; IC del 95%, 0,69-0,84) y de ictus isquémico (HR: 0,68; IC del 95%, 0,52-0,91), sin incremento significativo de los ictus hemorrágicos (HR: 1,2; IC del 95%, 0,6-2,2) ni de las hemorragias gastrointestinales (HR: 0,97; IC del 95%, 0,77-1,2); los resultados fueron especialmente favorables en los pacientes que mantenían mejores TTR<sup>36</sup>.

#### *Anticoagulantes de acción directa en pacientes con fibrilación auricular no valvular e insuficiencia renal*

La controversia respecto al balance beneficio/riesgo de los AVK como tratamiento antitrombótico en pacientes con FA e IRC avanzada, despierta el interés por los resultados de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) en este entorno.

Estos tienen diferentes grados de eliminación renal (tabla 1) y puede existir sobreexposición en pacientes con IRC.

No se han realizado ensayos específicos de ACOD en pacientes con IRC. Los datos disponibles al respecto proceden de análisis de subgrupos de los estudios fundamentales y de estudios farmacocinéticos. En los 4 estudios fundamentales se excluyeron los pacientes con ClCr < 30 ml/min, y en 3 había reducción de dosis. El estudio ROCKET fue el único en el que se redujo la dosis de rivaroxabán exclusivamente según la función renal, utilizando 15 mg/24 h si el ClCr era de 30-49 ml/min<sup>37</sup>. En el estudio ARISTOTLE, la dosis de apixabán se redujo a 2,5 mg/12 h si coincidían 2 o más de los siguientes criterios:  $\geq 80$  años, peso  $\leq 60$  kg o creatinina  $\geq 1,5$  mg/dl<sup>38</sup>. En el ENGAGE AF-TIMI, la dosis de 60 mg/24 h de edoxabán se redujo a 30 mg/24 h si los pacientes presentaban: ClCr entre 30 y 50 ml/min, peso  $\leq 60$  kg o uso concomitante de inhibidores potentes de glucoproteína-P<sup>39</sup>. En el estudio RE-LY se estudiaron 2 dosis de dabigatrán, pero no hubo ningún esquema de reducción de dosis en relación con la función renal<sup>40</sup>.

Los 4 estudios fundamentales de ACOD frente a warfarina en pacientes con FA no valvular (FANV) han publicado los resultados de análisis preespecificados de los pacientes con función renal alterada<sup>6-9</sup>, que se detallan en la tabla 2.

El porcentaje de pacientes con filtrado glomerular disminuido incluido osciló entre el 15 y el 21,6%. Los pacientes con IRC presentaron más eventos isquémicos y hemorrágicos con independencia del fármaco anticoagulante estudiado. Aunque para la inclusión de los pacientes en los ensayos se aplicó la fórmula de Cockcroft-Gault, la aplicación de otras fórmulas para estimar el ClCr podría modificar los resultados. La función renal no interaccionó con los resultados de eficacia frente a warfarina en ninguno de los 4 estudios. Tampoco interaccionó con los resultados de seguridad de rivaroxabán ni de edoxabán. De hecho, edoxabán demostró una reducción significativa de los sangrados mayores en los 2 grupos de pacientes preespecificados:  $30 \leq 50$  ml/min y  $> 50$  ml/min<sup>9</sup>. Sin embargo, se objetivaron interacciones significativas con los resultados de seguridad en el caso de apixabán y dabigatrán: la reducción de hemorragias mayores con apixabán comparado con warfarina fue mayor en los pacientes con mayor deterioro de la función renal ( $p \leq 0,03$  para la interacción). Por el contrario, el mejor perfil de seguridad evidenciado con ambas dosis de dabigatrán en pacientes con función renal normal desaparecía en aquellos con ClCr < 50 ml/min, calculado con la fórmula CKD-EPI ( $p \leq 0,005$  para la interacción).

Varios metaanálisis han puesto de manifiesto el beneficio de los ACOD en conjunto frente a warfarina en pacientes con IRC leve y moderada (ClCr, 30-89 ml/min)<sup>41,42</sup>, así como un mayor beneficio clínico neto (BCN) del apixabán y del edoxabán en pacientes con IRC moderada<sup>43-45</sup>, aunque estos resultados requieren cierta cautela al no haber comparaciones directas entre ACOD.

A raíz de la descripción de una nefropatía relacionada con warfarina<sup>46,47</sup>, resulta interesante saber la incidencia del deterioro de la función renal con los ACOD y qué repercusión puede tener su aparición en los resultados que aportan, comparados con warfarina. Un 26% de los pacientes incluidos en el estudio ROCKET<sup>48</sup> y un 13,6% de los incluidos en el ARISTOTLE<sup>49</sup> sufrieron un descenso  $\geq 20\%$  en el ClCr respecto al valor en el momento de la aleatorización, sin que hubiera diferencias entre los asignados a warfarina ni al ACOD respectivo. Los pacientes que desarrollaron deterioro de la función renal presentaban más comorbilidad y mayor incidencia de eventos adversos respecto a los que no lo desarrollaron. La eficacia de rivaroxabán frente a warfarina fue superior en los pacientes que desarrollaron deterioro de la función renal comparados con los pacientes que no la tuvieron, y no hubo interacción en lo referente a los resultados de seguridad<sup>48</sup>. En el caso de apixabán, la aparición o no de deterioro renal no interaccionó con los resultados de eficacia ni de seguridad<sup>49</sup>. En el estudio RE-LY, el deterioro de la función renal con warfarina fue mayor que con cualquiera de las dosis de dabigatrán, aunque el resultado lo presentan como el valor medio del descenso del ClCr respecto al inicial para cada opción de tratamiento, y no se describe la

**Tabla 2**Resultados de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) frente a la warfarina en fibrilación auricular no valvular (FANV) según función renal estimada por diferentes fórmulas<sup>6-9</sup>

Fórmula		Cockcroft-Gault						CKD-EPI					
Estudio	Fármaco ClCr (ml/min)	I/ES (%/año)	HR (IC del 95%)	p inter.	HM (%/año)	HR (IC del 95%)	p inter.	I/ES (%/año)	HR (IC del 95%)	p inter.	HM (%/año)	HR (IC del 95%)	p inter.
RE-LY	D110		ITT			ITT		ITT			ITT		
	≥ 80	0,88	0,84 (0,54-1,32)	0,91	1,48	0,61 (0,44-0,84)	0,06	1,09	0,87 (0,53-1,45)	0,77	1,25	0,41 (0,27-0,62)	0,001
	50-79	1,69	0,93 (0,70-1,23)		2,84	0,76 (0,62-0,94)		1,65	0,94 (0,73-1,21)		2,78	0,82 (0,68-0,99)	
	< 50	2,32	0,85 (0,59-1,24)		5,45	0,99 (0,77-1,28)		1,71	0,78 (0,51-1,21)		5,13	1,02 (0,78-1,33)	
	D150	0,71	ITT	0,75	2,04	ITT	0,63	0,81	ITT	0,75	1,78	ITT	0,005
	≥ 80	1,25	0,67 (0,42-1,09)		3,35	0,84 (0,62-1,13)		1,21	0,65 (0,37-1,12)		3,05	0,59 (0,41-0,84)	
	50-79	1,53	0,68 (0,50-0,92)		5,50	0,91 (0,75-1,11)		1,21	0,69 (0,52-0,90)		6,06	0,90 (0,75-1,09)	
	< 50		0,56 (0,37-0,85)			1,01 (0,79-1,30)			0,55 (0,34-0,89)			1,22 (0,95-1,58)	
	Warfarina												
	≥ 80	1,05			2,43			1,25			3,01		
ARISTOTLE	Apixabán		ITT			OT		ITT		0,40		OT	0,004
	> 80	0,99	0,88 (0,64-1,22)	0,70	1,46	0,80 (0,61-1,04)	0,03	1,16	0,87 (0,61-1,25)		1,42	0,62 (0,45-0,85)	
	50-80	1,24	0,74 (0,56-0,97)		2,45	0,77 (0,62-0,94)		1,31	0,83 (0,65-1,05)		2,21	0,86 (0,71-1,04)	
	≤ 50	2,11	0,79 (0,55-1,14)		3,21	0,50 (0,38-0,66)		1,30	0,61 (0,39-0,94)		3,28	0,48 (0,37-0,64)	
	Warfarina												
	> 80	1,12			1,84			1,33			2,30		
	50-80	1,69			3,21			1,59			2,58		
	≤ 50	2,67			6,44			2,13			6,78		
	ROCKET	Rivaroxabán	ITT	0,85		OT	0,48	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	≥ 50	1,92	0,89 (0,73-1,08)		3,39	1,07 (0,91-1,26)							
ENGAGE	< 50	2,95	0,86 (0,63-1,17)		4,49	0,95 (0,72-1,26)							
	Warfarina							ND			ND		
	≥ 50	2,16			3,17								
	< 50	3,44			4,70								
	Edoxabán 60			0,94			0,62	ND	ND	0,22	ND	ND	0,23
	≥ 50	1,4	0,87 (0,65-1,18)		2,5	0,82 (0,71-0,95)							
	< 50	2,3	0,87 (0,72-1,04)		4,0	0,76 (0,58-0,98)							
	Warfarina							ND	ND		ND		
	≥ 50	1,6			3,1								
	< 50	2,7			5,3								

ClCr: aclaramiento de creatinina; HR: *hazard ratio* de la variable con ACOD frente a warfarina; IC: intervalo de confianza; I/ES: ictus o embolias sistémicas; ITT: análisis por intención de tratar; ND: dato no disponible; OT: análisis de pacientes en tratamiento; p inter.: p de la interacción de la función renal con el resultado del ACOD frente a warfarina.

repercusión que tiene en los resultados de los tratamientos sobre las variables principales<sup>50</sup>. En un registro taiwanés de FANV, también se observó que el número de pacientes que deterioraban la función renal era menor con dabigatrán que con warfarina<sup>51</sup>.

Varios estudios farmacocinéticos han valorado diferentes esquemas posológicos de apixabán<sup>52-54</sup>, rivaroxabán<sup>55,56</sup> y edoxabán<sup>57,58</sup> en pacientes con fallo renal y/o en diálisis, y han mostrado que estos no producen acumulaciones excesivas del fármaco ni problemas de seguridad. Por el momento, estos resultados hay que interpretarlos con cautela. Un estudio epidemiológico mostró que el uso de dabigatrán y rivaroxabán era creciente en estos pacientes en Estados Unidos, y su uso se asoció a un incremento en las hospitalizaciones y muertes por hemorragias<sup>59</sup>. La Food and Drug Administration (FDA) autorizó el apixabán para los pacientes en hemodiálisis con FANV, en dosis de 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h si la edad era de 80 años o mayor, o el peso ≤ 60 kg).

#### Recomendaciones e indicaciones de los anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular e insuficiencia renal

Salvo contraindicación, los pacientes con FANV con algún factor de riesgo añadido deben ser anticoagulados. Los ACOD parecen aportar un mayor BCN respecto a warfarina<sup>3</sup>, aunque en España se limita su financiación a determinadas situaciones.

**Insuficiencia renal grave y/o diálisis.** La anticoagulación en los pacientes con ClCr < 15 ml/min y/o diálisis es controvertida y no hay

consenso en las recomendaciones. Se desaconseja en la prevención primaria de ictus en la guía KDIGO de 2011<sup>10</sup>, la warfarina se considera razonable (IIa-B) en las guías AHA/ACC/HRS<sup>60</sup> y no hay recomendaciones expresas al respecto en la guía ESC de 2016<sup>3</sup>, aunque en la guía específica sobre el manejo de los ACOD de 2015 se recomienda evitar su uso y considerar como alternativa a los AVK, aunque su beneficio no esté probado en esta situación<sup>61</sup>.

Según sus respectivas fichas técnicas, todos los ACOD están contraindicados en la IRC en fallo renal/diálisis; apixabán, edoxabán y rivaroxabán no se recomiendan con ClCr < 15 ml/min, y dabigatrán con ClCr < 30 ml/min<sup>62-65</sup>. Las fichas técnicas de los AVK son más imprecisas al respecto, porque están contraindicados siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico o el beneficio clínico posible<sup>66,67</sup>.

Con los datos actuales, la decisión de anticoagular a un paciente con FA e IRC en fase de fallo renal avanzado debe individualizarse teniendo en cuenta otras situaciones y riesgos: ictus previo, esperanza de vida, hemorragias previas y siempre que se consiga un TTR adecuado.

En espera de nuevos datos, una alternativa para estos pacientes puede ser el cierre de la orejuela<sup>68</sup>.

Pese a lo dudoso de la warfarina en la IRC terminal, a los buenos resultados de los ACOD en la IRC leve y moderada y a los alentadores estudios farmacocinéticos en pacientes con IRC terminal, son necesarios estudios específicos con pacientes con IRC grave (algunos ya en marcha)<sup>69</sup> que puedan clarificar las recomendaciones.

**Estadios de insuficiencia renal leve a grave.** La anticoagulación puede utilizarse de forma segura en pacientes con IRC leve a grave (ClCr  $\geq 15$  ml/min)<sup>3</sup>, con la consideración de que dabigatrán está contraindicado con ClCr  $< 30$  ml/min<sup>65</sup>.

En los pacientes con FANV e IRC leve-moderada, los ACOD, comparados con warfarina, producen un mayor beneficio que en aquellos pacientes con función renal normal<sup>3</sup>.

Tres consideraciones son obligadas previamente al uso de ACOD en pacientes con IRC: pueden requerir reducción de dosis, con esquemas diferentes para cada uno de ellos (fig. 1); es necesario monitorizar periódicamente la función renal, y previamente a la realización de un procedimiento invasivo hay que determinar la función renal porque el tiempo de suspensión dependerá del riesgo hemorrágico, del ClCr y del fármaco que se esté utilizando, dado su diferente grado de eliminación renal<sup>70</sup>.

### Anticoagulación oral en cardiopatía isquémica

#### Introducción

La mortalidad de la cardiopatía isquémica se debe, básicamente, a 2 mecanismos: la disfunción ventricular y la muerte súbita, ambos muy estrechamente relacionados con el síndrome coronario agudo (SCA) y sus secuelas. El SCA suele producirse por la erosión o rotura de una placa aterosclerótica y posterior formación de trombo coronario, seguida de la oclusión parcial o total del vaso.

Fisiopatológicamente, cuando sucede la ruptura de una placa vulnerable dentro de la arteria coronaria se desencadena una compleja cascada inflamatoria y de coagulación. El daño endotelial provoca una activación de los factores de coagulación específicos de forma escalonada por la vía extrínseca, que a su vez conduce a la formación de fibrina. Este es uno de los motivos por los que se recomienda la anticoagulación en fase aguda del SCA y durante el intervencionismo coronario.

Es necesario tener en cuenta que, tras un SCA, muchos pacientes continúan presentando eventos isquémicos recurrentes o complicaciones tromboembólicas a otros niveles, a pesar de la revascularización, potentes terapias antiplaquetarias, estatinas y otras medidas de prevención secundaria. Por otra parte, la cardiopatía isquémica favorece el desarrollo de FA, insuficiencia cardíaca y formación de trombos intracavitarios, lo que ocasiona un incremento del riesgo de complicaciones tromboembólicas. Por este motivo, desde hace décadas, se ha considerado que una de las posibles medidas para evitar las recidivas es el empleo rutinario de fármacos antitrombóticos de forma profiláctica. Los AVK después de un SCA han demostrado una reducción signifi-

ficativa de los eventos isquémicos recurrentes manteniendo un rango terapéutico (razón normalizada internacional [INR], 2-3), en comparación con el ácido acetilsalicílico o incluso mayor en asociación con este<sup>71,72</sup>. Estos datos han alentado el concepto de que una terapia con anticoagulantes orales (ACO) añadida a los agentes antiplaquetarios podría ser efectiva en pacientes con cardiopatía isquémica.

Las características farmacológicas mejoradas de los ACOD, tales como su inhibición altamente selectiva de factores de coagulación específicos y su perfil farmacológico, han estimulado la investigación en ese campo, con la esperanza de poder desarrollar regímenes seguros capaces de ejercer una reducción de nuevos episodios isquémicos<sup>73-75</sup>. Sin embargo, en los regímenes que han contemplado una anticoagulación plena rutinaria en asociación con doble antiagregación, a pesar de conseguir una reducción de las complicaciones isquémicas, el incremento asociado de complicaciones hemorrágicas ha determinado que el uso de AVK o ACOD como tratamiento de prevención secundaria no se recomienda rutinariamente y que solamente se contemple bajo ciertas circunstancias especiales.

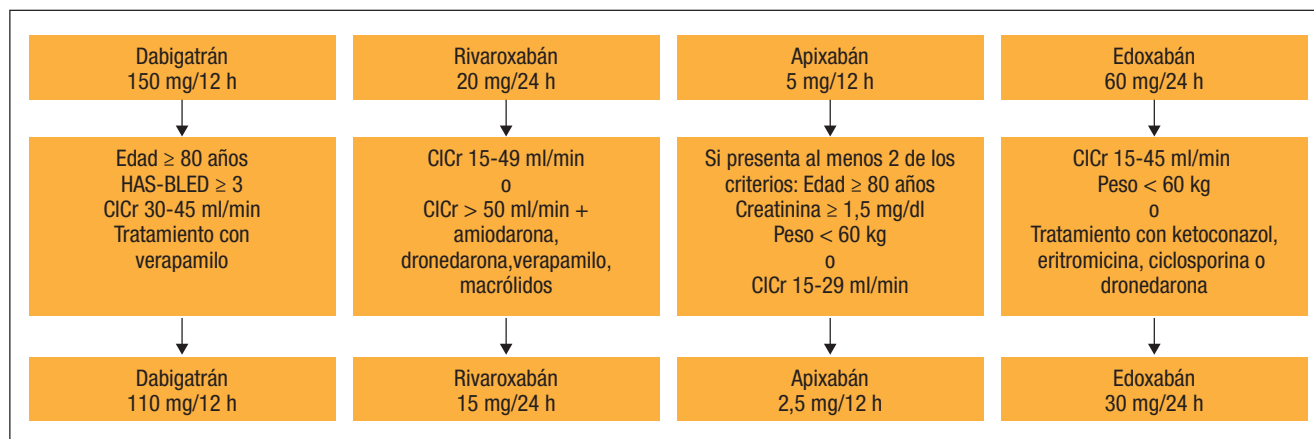
Por su fisiopatología, eficacia y seguridad, desde hace más de 3 décadas ha quedado establecido que la estrategia de prevención preferente en la cardiopatía isquémica, salvo en los primeros días del SCA, debe estar basada en el tratamiento antiagregante<sup>76</sup>.

En el presente apartado se revisa el tratamiento con ACO en asociación con tratamiento antiagregante en pacientes con cardiopatía isquémica.

#### Síndrome coronario agudo y fibrilación auricular

El escenario más frecuente y más problemático que se plantea en la práctica clínica actualmente es la aparición de un SCA en pacientes con indicación de ACO. Dentro de estos pacientes, el más habitual es el paciente con FA que es sometido a un intervencionismo percutáneo. Siempre se ha pensado que dado que el mecanismo trombogénico de la FA y el del SCA son diferentes, este se debe abordar con la combinación de tratamiento antiagregante doble y anticoagulación completa, y así se ha reflejado en las guías de práctica clínica durante más de una década. Sin embargo, muy precozmente se ha podido detectar que los pacientes tratados así tienen una tasa elevada de complicaciones hemorrágicas y poco a poco se ha ido recomendando que esta estrategia se limite al menor tiempo posible.

Actualmente, el dilema parece que se encuentra en vías de resolución, especialmente con los ensayos clínicos en los que se ha incluido en la fórmula una dosis reducida de ACOD en combinación con un anti P2Y12, evitando el empleo concomitante de ácido acetilsalicílico, por su efecto gastroerosivo. Existen 3 ensayos clínicos ya publicados y varios en marcha, que acabarán por delinear la mejor estrategia en



**Figura 1.** Ajuste de dosis de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) según edad, función renal e interacciones farmacológicas. ClCr: aclaramiento de creatinina.



esta situación cada vez más frecuente. Con los resultados de los ensayos WOEST<sup>77</sup>, PIONEER AF-PCI<sup>78</sup> y RE-DUAL PCI<sup>79</sup>, parece claro que no existe ninguna base para recomendar rutinariamente la triple terapia de doble antiagregación plaquetaria (DAPT) y anticoagulación completa en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, con o sin implantación de *stent*, ni en el escenario del SCA. Además, la evidencia científica apoya que la mejor alternativa es el empleo de clopidogrel en asociación con dosis reducida de un ACOD, que en el caso del estudio PIONEER AF-PCI fue rivaroxabán 15 mg/día y en el caso del RE-DUAL PCI, dabigatrán 110 mg/12 h.

El estudio PIONEER AF-PCI es un estudio complejo, donde se comparó el tratamiento con AVK asociado a DAPT frente a 2 estrategias de rivaroxabán, una con dosis muy bajas de rivaroxabán (2,5 mg/12 h) y DAPT, y otra con rivaroxabán a dosis bajas (15 mg/día) y solo un inhibidor de P2Y12. Ambas ramas con rivaroxabán se asociaron a una tasa más baja de hemorragia, pero la estrategia con un solo antiagregante resultó significativamente superior en cuanto a la seguridad, sin afectar a la eficacia<sup>78</sup>. En el estudio RE-DUAL PCI, el riesgo de hemorragia fue menor entre los pacientes que recibieron doble terapia con dabigatrán a dosis bajas asociado a un inhibidor de P2Y12 que entre los que recibieron triple terapia con warfarina, un inhibidor de P2Y12 y ácido acetilsalicílico. También en este estudio, la terapia dual no fue inferior a la terapia triple con respecto al riesgo de eventos tromboembólicos<sup>79</sup>.

El estudio WOEST, por el contrario, estudió un nivel de anticoagulación habitual con AVK en asociación con clopidogrel y también mostró una mayor seguridad que la triple terapia<sup>77</sup>. Este estudio, sin embargo, no ha generado un gran impacto, ya que se trata de un estudio de pequeño tamaño, donde se ha incluido no solo a pacientes con FA, sino también a pacientes con prótesis cardíacas, que necesitan un nivel mayor de anticoagulación en el escenario del SCA o de la cardiopatía isquémica crónica, por lo que resulta difícil su generalización.

#### *Anticoagulación a dosis reducida como prevención secundaria*

A pesar del fracaso de la anticoagulación a dosis plena frente a la antiagregación en la cardiopatía isquémica, se ha valorado la posibilidad de un beneficio de dosis reducidas de ACOD en pacientes con cardiopatía isquémica. Solamente 2 estudios han intentado evaluar la eficacia de la anticoagulación a dosis reducida en el SCA junto con DAPT<sup>80</sup>, y más recientemente en cardiopatía isquémica crónica en asociación con ácido acetilsalicílico a dosis bajas<sup>81</sup>. Los datos del ensayo ATLAS ACS 2-TIMI 51<sup>80</sup> sugirieron que en pacientes post-SCA que reciben DAPT, con la adición de rivaroxabán a dosis bajas de 2,5 mg 2 veces al día, es posible mejorar su pronóstico sin aumentar excesivamente el riesgo de hemorragia mayor. Este estudio aleatorizó a 15.342 pacientes con SCA reciente a 2 dosis diarias de 2,5 o 5 mg de rivaroxabán frente a placebo. El 93% de los pacientes recibió DAPT. Ambas dosis de rivaroxabán disminuyeron la combinación de muerte cardiovascular-infarto de miocardio o ictus, así como la tasa de trombosis de *stent*. La dosis baja de rivaroxabán, además, redujo la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, hubo una mayor tasa de hemorragias no fatales, incluyendo hemorragia intracraneal (HIC), pero no hubo aumento en la hemorragia fatal. A pesar de ello, las guías de práctica clínica no recomiendan esta asociación, con una indicación IIb<sup>82</sup>. El motivo de esta falta de reconocimiento ha sido doble: por una parte, en el ensayo ATLAS ACS 2-TIMI 51, la DAPT no incluía la recomendación actual de emplear preferentemente prasugrel o ticagrelor, que han demostrado una mayor eficacia que el clopidogrel en este escenario; en segundo lugar, se ha cuestionado la calidad del ensayo y la FDA ha desestimado su recomendación, especialmente por tener una pérdida de datos superior a la tasa del objetivo primario y un desconocimiento del estado vital de los pacientes del 7,2%, cuando la mortalidad del grupo de placebo fue del 4,5%<sup>80,83</sup>. Por lo tanto, actualmente la triple

terapia antitrombótica con DAPT y anticoagulación a dosis baja, en general, no se recomienda.

Sin embargo, una nueva aportación ha reavivado este concepto de anticoagulación con ACOD a dosis muy bajas. En el reciente ensayo COMPASS<sup>81</sup>, en enfermedad vascular aterosclerótica estable sobre 27.395 pacientes, se suspendió prematuramente el brazo asignado a ácido acetilsalicílico 100 mg/día asociado a rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día, frente a ácido acetilsalicílico solo o rivaroxabán 5 mg 2 veces al día, al demostrar una reducción en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Aunque esta asociación aumentó el número de hemorragias graves, redujo de forma significativa la mortalidad por cualquier causa, lo que probablemente hará replantearse esta estrategia en prevención secundaria y, con toda seguridad, modificará las recomendaciones que existen actualmente.

#### *Uso de anticoagulantes en el contexto de la cardioversión eléctrica*

La cardioversión eléctrica externa (CVE) es una herramienta terapéutica de primer orden en el tratamiento de la FA persistente<sup>84,85</sup>. Inicialmente, el uso de fármacos anticoagulantes para la prevención de eventos cardioembólicos asociados a la CVE se restringía a pacientes con enfermedad valvular reumática<sup>86</sup>. Esta práctica luego se extendió al resto de pacientes sometidos a CVE, incluso a los que presentaban FANV.

Estudios realizados en la década de 1990, que incluían la realización de ecocardiografía transesofágica (ETE) previa a la CVE, demostraron de forma sólida el beneficio derivado del uso estandarizado de ACO-AVK en este contexto. De esta manera, la administración de AVK durante 3-4 semanas precordioversión y/o la demostración de la ausencia de trombos en la ETE, y la administración de AVK 1 mes poscardioversión (para así cubrir el riesgo embólico asociado al período de aturdimiento auricular), redujeron de forma significativa la tasa de eventos embólicos<sup>87,88</sup>. Sin embargo, el inicio de acción lento, el estrecho margen terapéutico de los AVK y sus múltiples interacciones farmacológicas hacen necesarias múltiples medidas del INR y ajustes de dosis, que hacen engorroso su uso en la práctica clínica diaria. Este panorama puede haber cambiado con la llegada de los nuevos ACO no vitamina K.

#### *Anticoagulantes de acción directa*

En los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico nuevos fármacos ACO o ACOD, incluyendo dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Ensayos aleatorizados multicéntricos han demostrado su, al menos, no inferioridad respecto a los AVK en pacientes con FANV. De ello se infiere que los ACOD puedan también ser útiles en la reducción del riesgo cardioembólico asociado a la CVE. Sin embargo, los datos disponibles derivaban de análisis *post-hoc*, los cuales no gozaban de la potencia estadística necesaria para preconizar su uso en este contexto clínico de forma sólida. Recientemente se han llevado a cabo nuevos ensayos clínicos aleatorizados con rivaroxabán y edoxabán que avalan su uso en este contexto. A continuación, se revisa la evidencia de cada uno de los nuevos anticoagulantes.

**Evidencia con dabigatrán.** En el estudio RE-LY se hicieron 1.983 CVE en 1.270 pacientes, 647 del brazo de dabigatrán 110 (D110), 672 de dabigatrán 150 (D150) y 664 en el brazo warfarina<sup>89</sup>. No hubo diferencias en la incidencia de embolia cerebral o sistémica entre los 3 brazos (0,8, 0,3 y 0,6%, respectivamente). Se observó una incidencia discretamente más elevada de hemorragias mayores en el brazo D110 (1,7%) respecto a warfarina (0,6%) y a D150 (0,6%). Sorprendentemente, en este mismo estudio, la dosis de 110 había demostrado menor tasa global de hemorragias (mayores y menores) que la warfarina. El porcentaje de pacientes en los que se practicó una ETE previa a CVE fue del

25% en el grupo D110, del 24% en el D150 y del 13% en el de warfarina. El porcentaje de pacientes en los que se encontró trombo intraauricular fue del 1,8, 1,2 y 1,1%, respectivamente. Los autores concluyen que para demostrar superioridad del D150 respecto a warfarina haría falta un estudio que incluyera entre 14.666 y 38.400 pacientes.

**Evidencia con rivaroxabán.** En el estudio ROCKET-AF, los datos de CVE se mezclan con los de cardioversión farmacológica y con los de ablación<sup>90</sup>. Entre las 3 modalidades, solo se hicieron 460 cardioversiones en 321 pacientes, 160 en el brazo rivaroxabán y 161 en el brazo warfarina. De hecho, solo hubo 143 CVE en este estudio. No hubo diferencias en el objetivo primario (embolia cerebral o sistémica), con una tasa del 1,88 y el 1,86% en los brazos rivaroxabán y warfarina, respectivamente. Sí se encontró un aumento de la hospitalización poscardioversión o ablación, pero no fue diferente entre ambos grupos. Si solo se atendía a los pacientes sometidos a CVE, un 0,9% de ellos presentó embolia central o periférica estando bajo tratamiento con rivaroxabán. Hay que destacar que en este estudio los pacientes incluidos tenían una puntuación CHADS<sub>2</sub> marcadamente superior a la reportada en los estudios RE-LY y ARISTOTLE. También se debe recordar que la CVE planeada era criterio de exclusión en este estudio y que, además, la mayoría de los enfermos tenía formas de FA persistente o permanente. Ello sugiere que, en los enfermos en los que se realizó CVE, esta se indicó de forma no electiva por empeoramiento clínico debido a inestabilidad hemodinámica o a fallo cardíaco, lo cual podría potencialmente favorecer un posible exceso de complicaciones asociadas a la CVE.

Dadas las limitaciones comentadas, se realizó un nuevo estudio aleatorizado para valorar la utilidad y la seguridad del rivaroxabán en este contexto. El estudio X-VERT<sup>91</sup> incluyó 1.504 pacientes aleatorizados a rivaroxabán 20 mg (15 mg si la función renal estaba entre 30 y 49 ml/min) frente a AVK (warfarina u otros, según preferencia local del investigador), en una proporción 2:1. Los investigadores seleccionaban una opción de cardioversión precoz (entre 1 y 5 días tras la aleatorización) o tardía (entre 3-8 semanas). El objetivo primario de eficacia fue un compuesto de embolia, accidente vascular transitorio, embolia periférica, infarto de miocardio y muerte cardiovascular, que se dio en 5 de 978 pacientes (0,51%) en el grupo rivaroxabán, frente a 5 de 492 pacientes en el grupo AVK (1,02%), sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo rivaroxabán, de los 5 eventos, 4 fueron en la estrategia de cardioversión precoz, mientras que en el de AVK, 3 lo hicieron en la estrategia precoz y 2 en la estrategia tardía. El objetivo primario de seguridad fue hemorragia mayor y tampoco hubo diferencias, ya que hubo 6 hemorragias mayores en el grupo rivaroxabán (0,6%), frente a 4 (0,8%) en el grupo AVK. Lo que sí demostró este estudio es que el uso de rivaroxabán se asociaba a un tiempo a cardioversión significativamente más corto en comparación con el uso de AVK ( $p < 0,001$ ). Por tanto, rivaroxabán no solo era una buena alternativa, tan eficaz y segura como los AVK, sino que además ahorra tiempo.

**Evidencia con apixabán.** En el estudio ARISTOTLE (for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) se realizaron 743 CVE en 540 pacientes, 265 de ellos incluidos en el grupo apixabán y 275 en el grupo warfarina<sup>92</sup>. Estos pacientes llevaban incluidos en el estudio una media de más de 6 meses antes de su primera cardioversión (243 días en el grupo apixabán y 251 días en el grupo warfarina) y se hizo ETE en cerca del 26%, sin evidenciarse en ninguno de ellos trombo auricular. En este estudio no hubo ninguna embolia sistémica o cerebral a los 30 días en ninguno de los grupos y se registró una hemorragia mayor (el 0,2% con warfarina frente al 0,3% con apixabán), un infarto de miocardio (el 0,2 frente al 0,3%) y 2 muertes (el 0,4 frente al 0,6%) en cada grupo. No se sabe, no obstante, si los excelentes resultados obtenidos en el estudio ARISTOTLE se mantendrán en pacientes en los que se inician ACOD con solo 3 semanas de antelación de la CVE.

**Evidencia con edoxabán.** En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48<sup>39</sup> se hicieron muy pocas cardioversiones, ya que solo un 25% de los pacientes incluidos tenía FA paroxística. En total se hicieron 632 CVE en 365 pacientes, 114 en el brazo warfarina, 140 en el brazo de dosis alta de edoxabán (60 mg/día) y 111 en el brazo de dosis baja de edoxabán (30 mg/día). A los 30 días post-CVE se observó embolia cerebral o periférica en 2 pacientes con la dosis baja de edoxabán y ningún evento tanto en el grupo warfarina como en el de dosis alta de edoxabán. No hubo eventos hemorrágicos en ninguno de los 3 grupos y tan solo hubo una muerte en el grupo de edoxabán a dosis altas<sup>93</sup>.

Dada la escasez de datos, también edoxabán se sometió a un nuevo estudio aleatorizado para valorar la eficacia y seguridad de este fármaco en el contexto de la CVE. Así, recientemente se ha publicado el estudio ENSURE AF<sup>94</sup>, que incluyó 2.199 pacientes que fueron aleatorizados a un brazo de edoxabán de 60 mg/día, que se reducía a la mitad en caso de que hubiera uno o más de los siguientes factores: ClCr entre 15-50 ml/min, bajo peso ( $\leq 60$  kg) o uso concomitante de inhibidores de las glucoproteínas P, frente a enoxaparina-warfarina. La mitad de cada uno de los grupos se hizo bajo la estrategia de ETE y la otra mitad no. No hubo diferencias en el objetivo primario de eficacia: 5 de 1.067 en el grupo enoxaparina frente a 11 de 1.082 en el grupo enoxaparina-warfarina. Asimismo, no hubo diferencias en el objetivo primario de seguridad, 16 frente a 11. Tampoco hubo diferencias en si la estrategia se guiaba mediante ETE o sin ella. Con este estudio se logró acortar el tiempo para realizar la cardioversión hasta tan solo 2 horas después de tomar la dosis de edoxabán. Esto genera una ventaja porque permite ganar tiempo, hecho que es vital para obtener mejores resultados en este tipo de pacientes<sup>93</sup>.

## Conclusiones

Con todos estos datos, la elección de ACOD (por delante de AVK) para prevenir embolias asociadas a la CVE en pacientes con FANV parece segura y eficaz. Hay que tener en cuenta que, además de demostrar al menos una no inferioridad respecto a la warfarina, los ACOD son más cómodos de utilizar y se obtienen niveles adecuados de anticoagulación de forma más rápida y estable<sup>85</sup>. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que incluye todos los estudios nombrados. En dicho estudio, de Renda et al.<sup>95</sup>, se incluyen 6.854 cardioversiones en 6.148 pacientes, y demuestra que los ACOD muestran un RR de 0,82 (IC del 95%, 0,38-1,75) para embolia central o periférica y un RR de 0,98 (IC del 95%, 0,51-1,87) para hemorragia mayor, es decir, no se observaron diferencias significativas frente a los AVK.

En resumen, el uso de los ACOD previo a CVE en pacientes con FANV parece tener asociado un riesgo de eventos cardioembólicos al menos comparable a los ACO-AVK en la mayoría de casos. Las ventajas de su uso frente a los AVK incluyen, sobre todo, evitar la demora en aplicar esta técnica en pacientes que llegan al momento de la CVE sin niveles adecuados de INR pre-CVE. No obstante, se requiere tener presente la adherencia siempre que se haga una CVE a pacientes bajo ACOD. Si hay dudas razonables acerca de la toma de todas las dosis durante las 3 semanas previas a la CVE, se debería hacer una ETE para asegurar la ausencia de trombos en la orejuela, tal como recomiendan las guías de consenso de la EHRA (European Heart Rhythm Association) publicadas en 2015<sup>61</sup>.

## Uso de anticoagulantes orales en el contexto de la ablación de venas pulmonares

La ablación con catéter de las venas pulmonares ha pasado de ser un tratamiento experimental a ser, en la actualidad, la piedra angular en el tratamiento de pacientes con FANV paroxística y sintomática, y en algunos pacientes seleccionados con formas persistentes<sup>96</sup>. Sin embargo, la ablación comporta un notable riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos periprocedimiento. Una encuesta inter-



nacional publicada hace algunos años mostraba que hasta un 4,5% de los pacientes sometidos a ablación presentaba algún tipo de complicación mayor (entre ellas un 2,8% eran hemorragias mayores y un 0,94% eventos tromboembólicos)<sup>97</sup>.

Si se tienen en cuenta los resultados de estudios observacionales y estudios aleatorizados, parece ser que el régimen de utilizar los AVK de forma ininterrumpida con un INR entre 2 y 3 es superior a la estrategia de utilizar heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada como puente a la ablación<sup>98,99</sup>. Sin embargo, como ya se ha comentado, el uso de los AVK es engorroso por su estrecho margen terapéutico y por sus múltiples interacciones. Tras la llegada de los ACOD, se podría especular si estos pueden ser útiles y eficaces en el contexto de la ablación de FA. A este respecto, se han publicado múltiples estudios observacionales, que tienen el inconveniente de utilizar regímenes diferentes de anticoagulación con o sin parada de estos, con administración de heparina no fraccionada pre o postpunción transeptal, con diferentes márgenes de ACT (*activating clotting time*), con reinicio de los ACOD nada más retirar las vainas o bien al día siguiente de retirarlas, y finalmente utilizando diferentes ACOD. Esto los hace difícilmente comparables. En cuanto a los estudios fundamentales de los 4 ACOD, los datos que aportan respecto a ablación son escasos. Sin embargo, recientemente se han publicado datos de estudios aleatorizados, específicamente dirigidos a resolver este tema. Así pues, se revisará en cada uno de los ACOD cuál es la evidencia hasta ahora conocida.

**Evidencia con dabigatrán.** Con esta molécula se ha publicado muy recientemente un estudio aleatorizado denominado RE-CIRCUIT<sup>100</sup>. Este es un estudio multicéntrico, aleatorizado con diseño abierto (*open-label*), pero ciego para la adjudicación de eventos. Comparaba el efecto de D150 2 veces al día frente a warfarina con INR entre 2-3. En ambos brazos, la ablación se hacía entre 4-8 semanas del inicio del anticoagulante, de forma ininterrumpida, y se mantenía hasta 8 semanas postablación. El objetivo primario era la presencia de hemorragias mayores durante las 8 semanas postablación y los objetivos secundarios la presencia de eventos tromboembólicos u otros eventos hemorrágicos.

Se incluyeron 704 pacientes, de los cuales se llevó a cabo la ablación en 635; dos tercios de la muestra eran pacientes con FA paroxística. Las características clínicas basales de los pacientes estaban bien balanceadas. Los resultados mostraron que para el objetivo primario hubo significativamente menos eventos con D150 que con warfarina. Concretamente, 5 pacientes (1,6%) con hemorragias mayores con D150 frente a 22 (6,9%) con warfarina. Dabigatrán se asoció a un menor número de taponamientos pericárdicos periprocedimiento y complicaciones vasculares inguinales que warfarina. Hubo un único evento tromboembólico y fue en el grupo warfarina.

En resumen, parece que la estrategia de D150 2 veces al día resultó más segura que la de warfarina y, por tanto, es una opción que hay que considerar en pacientes que se deben someter a ablación de venas pulmonares.

**Evidencia con rivaroxabán.** El ensayo multicéntrico que respalda el uso de rivaroxabán en el contexto de la ablación es el estudio VENTURE AF<sup>101</sup>. Este estudio aleatorizó a 248 pacientes a rivaroxabán 20 mg de forma ininterrumpida frente a AVK en una razón 1:1. Los pacientes debían tomar el anticoagulante al menos 3 semanas antes de la ablación y seguirlo durante 4 semanas postablación. En caso de no tener el tiempo mínimo de anticoagulación preablación eran sometidos a una ETE para descartar la presencia de trombos en la orejuela. El 74% de los pacientes tenía FA paroxística. El CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc medio era de 1,6. Las únicas diferencias entre los pacientes asignados a rivaroxabán era que habían recibido una mayor dosis de heparina no fraccionada intraprocedimiento frente al grupo de warfarina para mantener el ACT en rango. Sin embargo, el ACT fue significativamente inferior en el brazo rivaroxabán que en el brazo warfarina (302 frente a 322). No hubo diferencias en los resultados de este estudio

para ambos brazos de tratamiento. Hubo una única hemorragia mayor, un único evento tromboembólico y una única muerte de causa vascular, todos ellos en el brazo warfarina. Los objetivos secundarios, compuestos por otras hemorragias no mayores o cualquier evento, no fueron diferentes en ambos brazos. Los autores concluyeron que el uso de rivaroxabán de forma ininterrumpida es una alternativa a los AVK para la ablación de la FA.

Posteriormente, Vamos et al.<sup>102</sup> han publicado un metaanálisis que revisa 7.400 pacientes incluidos en 15 estudios observacionales y uno aleatorizado (VENTURE AF), que compara el efecto de rivaroxabán frente a AVK en pacientes sometidos a ablación (1.994 pacientes en el grupo rivaroxabán y 5.406 en el grupo AVK). En este metaanálisis, los autores concluyen que el riesgo de eventos tromboembólicos tiene una tendencia a ser menor con el rivaroxabán (4/1.954) que con los AVK (19/5.219;  $p = 0,052$ ). Las hemorragias mayores tienden a ser iguales (23/1.994 con rivaroxabán frente a 90/5.406 con AVK;  $p = 0,23$ ). Los eventos menores tampoco mostraron diferencias entre ambas estrategias.

**Evidencia con apixabán y edoxabán.** Dado que estos ACOD salieron más tarde, aún no se han publicado los datos de los estudios aleatorizados que se están llevando a cabo con estos fármacos en régimen ininterrumpido frente a warfarina. El estudio con apixabán, el AXAFA-AFNET 5, prevé incluir 650 pacientes en los que se compara apixabán a dosis de 5 mg/12 h frente a warfarina. En la actualidad ha terminado la inclusión de pacientes, pero aún no hay datos publicados. Respecto a edoxabán, está empezando el reclutamiento en el ELIMINATE-AF, que dará información probablemente a finales de 2018.

En resumen, los ACOD parecen ser una alternativa segura y eficaz a los AVK dados de forma ininterrumpida en el contexto de los procedimientos de ablación de FA. Hasta que el grueso de la evidencia no se publique, las guías de práctica clínica de la ESC<sup>96</sup> lo consideran una alternativa, si bien en el RECIRCUIT, D150/12 h ha demostrado incluso mejores resultados que warfarina. Como pasa con los estudios fundamentales, no se puede decir qué ACOD es mejor que otro, puesto que no se han comparado directamente entre ellos.

## Anticoagulantes orales en el paciente con valvulopatía, prótesis valvular mecánica o prótesis biológica

### Introducción

Los 4 ensayos fundamentales con ACOD presentaron criterios diferentes respecto a la inclusión de enfermos con valvulopatías<sup>37-40</sup>. De los 71.683 pacientes incluidos en dichos ensayos, 13.585 (18,95%) padecían valvulopatías importantes, pero con una distribución irre-

**Tabla 3**  
Pacientes con valvulopatías incluidos en los 4 ensayos clínicos

	RE-LY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE
Total	3.950 (21,8%)	2.003 (14,1%)	4.808 (26,4%)	2.824 (13%)
Valvulopatía mitral				
Insuficiencia mitral	3.101	1.756	3.526	2.250
Estenosis mitral	193		131	
Valvulopatía aórtica				
Insuficiencia aórtica	817	486	887	369
Estenosis aórtica	471	215	384	165
Insuficiencia tricuspídea	1.179		2.124	
Cirugía valvular previa/prótesis biológica		42	251	314
Valvuloplastia		64		19
Otras		11		

gular: en el estudio RE-LY se incluyeron 3.950 pacientes (21,8%) con diferentes tipos de valvulopatía; en el ROCKET, 2.003 pacientes (14%); en el ARISTOTLE, 4.808 (26,4%), y en el ENGAGE, 2.824 (13%) (tabla 3)<sup>103-106</sup>.

#### Uso de anticoagulantes orales en pacientes con valvulopatía

Los pacientes que se incluyeron en los 4 ensayos fundamentales con enfermedad valvular presentaban un riesgo cardiovascular mayor que aquellos sin valvulopatía. La puntuación de la escala de riesgo CHADS<sub>2</sub> en los pacientes con enfermedad valvular fue mayor que en los que no la padecían: en el ensayo RE-LY, 2,3 frente a 2,1 ( $p < 0,001$ ); en el ARISTOTLE, 2,2 frente a 2,1 ( $p < 0,001$ ), y en el ENGAGE, 2,91 frente a 2,83 ( $p < 0,001$ ); sin embargo, esto no ocurría en el estudio ROCKET, 3,5 frente a 3,5 ( $p = 0,98$ )<sup>103-106</sup>.

Dos metaanálisis de los 4 estudios han demostrado que la utilización de ACOD frente a warfarina reduce el riesgo de ictus y embolia sistémica, tanto en los pacientes con valvulopatía (HR: 0,70; IC del 95%, 0,58-0,86) como en los que no la padecen (HR: 0,84; IC del 95%, 0,75-0,95). De la misma manera, demuestran que no existen diferencias en el riesgo de hemorragia entre los ACOD y la warfarina. Ambos estudios recomiendan usar "libremente" los ACOD en los pacientes con un amplio espectro de valvulopatías y respaldan la definición de FA valvular solo en los pacientes con estenosis mitral significativa o prótesis mecánicas<sup>107,108</sup>.

Respecto al uso concomitante de AVK y antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-100 mg/día), las guías europeas de 2017 recomiendan que se debe considerar su uso en los pacientes que sufran una tromboembolia, a pesar de un buen control del INR, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C, o en casos de coexistencia de arteriosclerosis, con una clase de recomendación IIb y un nivel de evidencia C<sup>109</sup>.

#### Valvulopatía mitral.

- **Estenosis mitral.** No se han publicado estudios específicos en pacientes con esta patología, y solo se incluyeron 324 pacientes con estenosis mitral no grave en los estudios RE-LY y ARISTOTLE. En estos pacientes, no se ha descrito una mayor tasa de embolias cuando se tratan con ACOD frente a warfarina. Sin embargo, no existen ensayos clínicos en los que se haya incluido a pacientes con estenosis mitral grave, sobre todo de origen reumático, que se considera la de mayor riesgo de tromboembolia, por lo que, de acuerdo a las guías europeas, en estos pacientes con estenosis mitral significativa se deben usar los fármacos AVK o heparina y no los ACOD, con una clase de recomendación III y un nivel de evidencia C<sup>3,109</sup>. Sin embargo, no existe evidencia que sugiera una respuesta diferente al tratamiento con warfarina o con ACOD.
- **Insuficiencia mitral.** La etiología de la insuficiencia mitral es definitiva a la hora de evaluar el riesgo de tromboembolia. La aparición de insuficiencia mitral en los pacientes con estenosis mitral de origen reumático, cuando se complica con la aparición de FA, incrementa sustancialmente el riesgo de ictus. Sin embargo, este incremento no se produce en los casos de enfermedad de la válvula no reumática como prolapso valvular mitral, endocarditis, disfunción papilar o de cuerdas o dilatación del anillo. Diferentes estudios han demostrado menor riesgo de embolias en pacientes con doble lesión mitral que en aquellos con estenosis mitral pura, con mayor riesgo entre los pacientes en los que la insuficiencia mitral es ligera frente a aquellos en los que es grave<sup>110,111</sup>. En los pacientes con FA no reumática, la presencia de insuficiencia mitral es un factor protector frente al ictus, sobre todo en los que presentan un crecimiento de la aurícula izquierda<sup>112</sup>.

En los 4 ensayos fundamentales referidos, la insuficiencia mitral es la valvulopatía más prevalente, con un total de 10.633 pacientes incluidos con dicha patología. En ninguno de los 4 subaná-

lisis que se han realizado se describen diferencias en los resultados de eficacia y seguridad de los ACOD sobre la warfarina<sup>103-106</sup>. Por tanto, en estos pacientes con insuficiencia mitral, los ACOD se deben considerar y las guías europeas de 2017 los recomiendan, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia B<sup>109</sup>.

- **Valvulopatía mitral sometida a reparación quirúrgica.** Los pacientes sometidos a reparación mitral tienen un riesgo bajo de eventos embólicos y el riesgo es mayor durante el primer año de la intervención, lo que justifica la recomendación de ACO durante los 3-6 meses posteriores a la intervención. Sin embargo, no hay muchos datos disponibles con relación a la eficacia del tratamiento con warfarina en los meses posteriores a la reparación mitral y su uso en los pacientes con anuloplastia es también controvertido. No está claro que los pacientes sometidos a reparación mitral sean diferentes a los que tienen una valvulopatía no reumática que implique un tratamiento diferente, como para no recomendar el uso de los ACOD<sup>113,114</sup>. Sin embargo, las guías europeas de 2017 consideran que los fármacos AVK se deben considerar durante los primeros 3 meses después de la implantación de una prótesis biológica mitral o de una reparación mitral, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C<sup>109</sup>.

**Valvulopatía aórtica.** No se ha descrito que exista un mayor riesgo de ictus en los pacientes que presentan valvulopatía aórtica y FA respecto a los que tienen solo FA. Por ello, se puede afirmar que la enfermedad valvular aórtica cuando se acompaña de FA no incrementa el riesgo de ictus más allá de lo que lo hace la propia FA<sup>114</sup>.

En los 4 ensayos fundamentales de ACOD se incluyeron un total de 2.559 pacientes con insuficiencia aórtica y 1.235 con estenosis aórtica. Tampoco se observaron diferencias en el efecto beneficioso de los ACOD frente a la warfarina en los pacientes con FA y estenosis o insuficiencia aórtica<sup>103-106</sup>. Por ello, tal como recomiendan las guías europeas de 2017, los ACOD se deben considerar en pacientes con ambas valvulopatías aórticas y FA, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia B<sup>109</sup>.

**Valvulopatías derechas.** No hay datos referentes a los pacientes que sufren específicamente valvulopatías pulmonares, pero sí respecto a la enfermedad tricúspide.

No existe evidencia en la bibliografía de un papel específico de la insuficiencia tricúspide en aumentar la incidencia de tromboembolia en los pacientes que padecen FA. En los estudios RE-LY y ARISTOTLE se incluyeron 3.303 pacientes con insuficiencia tricúspide, sin que se describa un incremento del riesgo embólico de estos pacientes. Es más, se vuelve a demostrar la superioridad de los ACOD frente a la warfarina en los pacientes con esta valvulopatía y FA, con igual riesgo de hemorragia<sup>103,105</sup>.

En casos de intervención quirúrgica sobre la válvula tricúspide, las guías europeas de 2017 consideran que los fármacos AVK se deben considerar durante los primeros 3 meses después de la implantación de una prótesis biológica tricúspide o de una reparación tricúspide, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C<sup>109</sup>.

#### Prótesis valvulares mecánicas

Los pacientes portadores de prótesis mecánicas tienen un riesgo muy elevado de tromboembolias y requieren anticoagulación con fármacos AVK, incluso si están en ritmo sinusal<sup>115,116</sup>. El riesgo de tromboembolia de las prótesis mecánicas es del 4% anual si no se anticoagulan, y del 1 al 2% anual incluso bajo tratamiento anticoagulante, y el riesgo en los pacientes portadores de prótesis mitrales es el doble comparado con los portadores de prótesis aórticas<sup>117-119</sup>. El uso de los fármacos AVK se debe establecer sobre la base de un INR al menos de 2,5 en las prótesis mitrales y de 2,0 en las prótesis aórticas<sup>3,118,119</sup>.

Un único estudio incluyó pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica o mitral por prótesis mecánicas en los 7 días previos y los

aleatorizó a dabigatrán frente a warfarina en una razón 2:1. La dosis de dabigatrán fue 150, 220 o 300 mg 2 veces al día según la función renal, y la dosis de warfarina se ajustó para obtener un INR entre 2-3 o entre 2,5-3,5 según el riesgo de embolia. El estudio se terminó precozmente debido a un elevado número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en el brazo de dabigatrán al llegar a 252 pacientes. Durante el seguimiento hubo que ajustar la dosis de dabigatrán o retirarlo en 52 de los 162 pacientes (32%). Nueve pacientes (5%) del grupo de dabigatrán sufrieron un ictus, y ninguno en el de warfarina. En el brazo de dabigatrán, 7 pacientes (4%) presentaron hemorragia mayor, y 2 (2%) en el brazo de warfarina; curiosamente todas ellas fueron hemopericardio<sup>120</sup>. Después de esta mala experiencia con dabigatrán, las guías europeas y americanas específicamente recomiendan no usarlo en este tipo de pacientes, con una clase de recomendación III y un nivel de evidencia B<sup>109,118</sup>.

### Prótesis valvulares biológicas

Las prótesis biológicas se consideran menos trombogénicas que las mecánicas, y dentro de las biológicas, las válvulas pericárdicas son menos trombogénicas que las porcinas. El tratamiento antitrombótico a largo plazo debe evitarse en los pacientes a los que se les implanta una prótesis biológica, sin otros factores de riesgo de embolia. Sin embargo, el tratamiento antitrombótico óptimo en los primeros meses del implante de una prótesis biológica quirúrgica o mediante intervencionismo, no se conoce bien<sup>3,114</sup>. En concreto, no hay estudios aleatorizados que evalúen la utilidad de los ACOD en pacientes con FA a los que se les implanta una prótesis aórtica percutánea<sup>114</sup>.

Los AVK siguen siendo de elección durante el período postoperatorio inicial. Aunque los ACOD probablemente ofrezcan la misma protección, estos no se han evaluado. En los pacientes que permanecen en ritmo sinusal se utiliza solamente antiagregación<sup>119</sup>.

Hasta ahora hay muy poca evidencia del uso de ACOD en los pacientes con prótesis biológicas, pero una pequeña serie de 105 pacientes con prótesis biológicas sometidos a ablación transcáteter de venas pulmonares con ACOD sin interrumpirse, comprobó que estos fármacos se pueden usar de manera segura<sup>121</sup>. No obstante, a día de hoy, la recomendación, en espera de futuros estudios, es que los pacientes con prótesis biológica en los que coexiste una FA crónica con una función cardíaca normal se deben anticoagular con AVK, con un objetivo de INR de 2,5 de manera indefinida. Sin embargo, datos extraídos de un subanálisis preespecificado del estudio ENGAGE AF que incluyó a 191 pacientes con válvulas bioprotésicas tratados con edoxabán en el régimen 60/30 comparado con warfarina, presentaron tasas más bajas de infarto de miocardio, ictus o muerte de causa cardiovascular y de los beneficios clínicos netos. Así, edoxabán puede utilizarse en este tipo de pacientes tras 3 meses de la implantación de la válvula protésica<sup>63,121bis</sup>. Las guías europeas de 2017 recomiendan los ACOD como alternativa a los fármacos AVK después de la implantación quirúrgica o transcáteter de una prótesis biológica aórtica durante los 3 primeros meses, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C<sup>11</sup>. Asimismo, dichas guías recomiendan que se debe considerar el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico durante los 3 primeros meses después del implante de una prótesis aórtica biológica o de cirugía de reconstrucción valvular aórtica, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C<sup>109</sup>.

### Conclusión

Recientemente se ha sugerido abandonar la definición de FANV y sustituirla por el término "MARM-AF", acrónimo de "mechanical and rheumatic mitral valvular AF", que pudiera ser útil para identificar a los pacientes con un riesgo trombótico verdaderamente elevado, en los que los AVK deben ser de elección<sup>114</sup>. El uso de los ACOD está ampliamente respaldado en la mayoría de lesiones valvulares no incluidas dentro del MARM-AF, incluso cuando se someten a reparación quirúrgica. Es muy

probable que las prótesis biológicas que precisan ACO a largo plazo deban tratarse con AVK, aunque existe evidencia que sugiere el beneficio de los ACOD en estos pacientes. No hay datos sobre pacientes sometidos a implante de válvulas percutáneas que precisen ACO.

## Anticoagulación en el anciano frágil con fibrilación auricular no valvular

### Introducción

La FA es la arritmia más frecuente en nuestro medio. Su prevalencia aumenta con la edad, y llega a alcanzar un 18% en los españoles mayores de 80 años<sup>122</sup> y un 31% en los hospitalizados en medicina interna y geriatría<sup>123</sup>.

Su importancia radica en la morbilidad y mortalidad que conlleva, derivada del riesgo de tromboembolia, complicaciones cardiovasculares y deterioro cognitivo. En particular, el riesgo de ictus isquémico aumenta entre 3 y 5 veces en los mayores de 80 años y es causa directa de más del 20% de ellos<sup>124</sup>, por lo que la elección de la estrategia antitrombótica adecuada es clave.

Los mismos factores que favorecen el riesgo trombótico, aumentan el riesgo de hemorragia; así, los pacientes con mayor riesgo de ictus suelen ser también aquellos con mayor riesgo de hemorragia<sup>125</sup>. En ancianos, conviene resaltar que, a pesar de que ambos riesgos están incrementados, generalmente el riesgo trombótico supera al riesgo hemorrágico<sup>126,127</sup>.

Un importante marcador pronóstico en población añosa es la fragilidad, que antecede a la discapacidad, que está muy unida al envejecimiento<sup>128</sup> y se asocia a fracturas, hospitalización, institucionalización y mortalidad<sup>129</sup>. Al ser potencialmente tratable y reversible, los esfuerzos deben ir encaminados a su detección precoz.

Se define como un síndrome biológico consistente en la disminución de la reserva y la resistencia a estresores, resultante del déficit de múltiples sistemas fisiológicos, que acaba causando vulnerabilidad<sup>130</sup>. Es un concepto multidimensional, que se puede valorar desde distintas perspectivas a través de múltiples escalas; la más utilizada es la de Fried y Watson de 2001<sup>131</sup>.

Recientemente se ha descrito el perfil del anciano con FANV atendido en servicios españoles de medicina interna, y ha evidenciado la alta prevalencia de comorbilidades y fragilidad<sup>126,127,132</sup> (tabla 4).

### Evidencia del beneficio de la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular en los pacientes ancianos y frágiles

El uso de ACO en los ancianos con FANV para prevenir ictus y otras embolias sistémicas es inferior al indicado. Las principales razones de ello son la edad, la elevada percepción por parte de los médicos del riesgo hemorrágico, las caídas y las dudas respecto a su eficacia en esta población<sup>133,134</sup>. Sin embargo, ninguna de estas constituye una contraindicación formal para su uso.

### Tratamiento antitrombótico convencional: antiagregantes y anticoagulantes antivitaminas K

Tanto el ácido acetilsalicílico como los anticoagulantes AVK han demostrado disminuir el riesgo de ictus cardioembólico en pacientes con FANV, la warfarina es sustancialmente más eficaz<sup>135</sup> y se ha demostrado que el beneficio relativo de la antiagregación disminuye con la edad<sup>136</sup>.

El uso de antiagregantes como único tratamiento antitrombótico en ancianos sigue siendo muy frecuente, alcanza un 18% en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna en España<sup>126</sup> y un 19,3% en atención primaria<sup>137</sup>, probablemente debido a una percepción errónea de un menor riesgo hemorrágico asociado<sup>138</sup>.

El estudio BAFTA demostró la mayor eficacia antitrombótica de los AVK frente al ácido acetilsalicílico en mayores de 75 años. Los pacientes con warfarina experimentaron una reducción del 52% de la

**Tabla 4**

Características de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular (FANV) atendidos en servicios de medicina interna (MI) españoles

	Registro NONAVASC <sup>a</sup>	Estudio ESPARTA <sup>b</sup>	Estudio ALADIN <sup>c</sup>
Ámbito	Hospitalización MI	CCEE y hospitalización MI	CCEE MI (35,3%) y neurología (64,7%)
n	804	837	1.337
Edad media (años)	85 ± 5,1	83 ± 5,0	75 ± 8,9
Sexo femenino (%)	53,9	51,3	44,2
HTA (%)	87,6	84,3	85,3
Dislipemia (%)	44,3	52,8	–
Diabetes mellitus (%)	38,9	39,1	32,4
Antecedente de ictus isquémico (%)	14	19,2	60,8
Insuficiencia cardíaca (%)	65,4	62,7	25,7
Cardiopatía isquémica (%)	24,4	14,6	15,5
Insuficiencia renal crónica (%)	45	53,9	33,2
Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC	5,18 ± 1,41	5,0 ± 1,4	4,8 ± 1,5
Puntuación HAS-BLED	2,65 ± 1,23	2,1 ± 0,9	2,0 ± 0,9
Índice de Charlson	3,97 ± 2,6	–	2,0 ± 1,6
Índice de Barthel	66,5 ± 31,4	–	–
Dependientes graves (%)	24,5	6,7	4
Deterioro cognitivo moderado-grave (%)	13,5	–	3,2
Institucionalización (%)	10	6,2	–
Frágiles (%)	50,3	–	–
Número medio de principios activos en tratamiento habitual	8,57 ± 3,5	9,1 ± 3,5	–
Número medio de comprimidos diarios	9,72 ± 4,6	11,0 ± 4,8	–
Caídas en año previo (%)	30,1	25,1	–

CCEE: consultas externas; HTA: hipertensión arterial.

<sup>a</sup>Referencia 126.

<sup>b</sup>Referencia 127.

<sup>c</sup>Referencia 132.

variable principal (ictus fatal/incapacitante, HIC y embolia arterial), con un riesgo similar de hemorragia mayor<sup>136</sup>.

Años después, el estudio AVERROES comparó la eficacia del ácido acetilsalicílico frente a apixabán en pacientes con riesgo elevado de ictus no candidatos a AVK. Apixabán redujo un 55% el riesgo de ictus/embolias sistémicas en comparación con el ácido acetilsalicílico, con similar riesgo de hemorragia mayor<sup>139</sup>.

De forma consecuente, las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de antiagregantes como alternativa a los ACO en ancianos<sup>3</sup>.

El estudio ATRIA introdujo el concepto de BCN, que se define como la tasa anual de ictus isquémico y embolia arterial evitados, menos las HIC secundarias, multiplicadas por 1,5, debido a su gran impacto clínico. El BCN de la warfarina fue de 0,68 eventos evitados por cada 100 personas/año. Los pacientes con ictus previo y los mayores de 85 años fueron los más beneficiados<sup>140</sup>. Estudios posteriores confirmaron que el BCN de la warfarina se mantiene a cualquier nivel de riesgo hemorrágico<sup>141</sup>.

A pesar de su eficacia, el uso de AVK se ve limitado por su estrecho rango terapéutico y sus frecuentes interacciones con fármacos y alimentos, que implican la necesidad de monitorización de sus valores en sangre para ajustar la dosis, dado que su BCN es dependiente del TTR<sup>3,142</sup>.

Estudios en vida real muestran malos resultados respecto a la calidad de la anticoagulación con AVK de forma que, aproximadamente, solo un 50% de los pacientes tienen un TTR adecuado<sup>143,144</sup>.

Esta dificultad para el manejo óptimo de los AVK los ha convertido en los fármacos con mayor tasa de “efectos adversos relacionados con medicamentos” en los ancianos<sup>145</sup>, y la HIC es la complicación más temida, responsable del 90% de las hemorragias fatales<sup>146</sup>.

#### Anticoagulantes de acción directa

Desde 2011 se dispone de ACOD para FANV, con un perfil farmacocinético y farmacodinámico más predecible, amplia ventana terapéutica y menos interacciones, lo que hace posible su uso en dosis fijas sin requerir monitorización de valores.

Todos ellos han demostrado la no inferioridad y/o superioridad respecto a la warfarina para la prevención del ictus en FANV (de media, un 19% de reducción de riesgo), con un descenso del 50% de HIC y una disminución del 12% de mortalidad<sup>147</sup>.

#### Representación del paciente anciano en los ensayos clínicos aleatorizados

A pesar de que no se han desarrollado ensayos clínicos directamente dirigidos a poblaciones ancianas, su representación en los ensayos fundamentales con ACOD no es despreciable. Sus características están resumidas en la tabla 5, y los resultados de eficacia y seguridad en subanálisis de mayores de 75 años, en la tabla 6.

En los mayores de 75 años que participaron en el estudio RE-LY<sup>40</sup>, la dosis de 150 mg de dabigatrán fue más eficaz para prevenir ictus y/o embolias sistémicas en comparación con warfarina, mientras que la de 110 mg se mostró no inferior.

Se evidenció una interacción directa entre el tratamiento y el riesgo de hemorragia asociada a la edad. En los mayores de 75 años, la dosis de 110 mg se asoció a tasas similares de hemorragia mayor, con una tendencia a un mayor riesgo con la de 150 mg. Ambas dosis presentaron con mayor frecuencia hemorragias gastrointestinales. A pesar de ello, la reducción significativa de HIC fue consistente, independientemente de la edad<sup>148</sup>.

**Tabla 5**

Características principales de los ensayos clínicos fase III de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Fármaco	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
n	18.113	14.264	18.201	21.105
Edad media (años)	71,5	73	70	72
Pacientes > 75 años, n (%)	7.258 (40,1)	6.229 (43,7)	5.678 (31,2)	8.474 (40,2)
Dosis estudiadas	110 o 150 mg cada 12 h	20 g diarios	5 mg cada 12 h	60 o 30 mg diarios
CHADS <sub>2</sub> medio	2,1	3,5	2,1	2,8
CHADS <sub>2</sub> ≥ 3 (%)	36	87	30	53
TTR (%)	64	58	66	68
Pacientes con ClCr < 50 ml/min (%)	19	20	17	13
Puede administrarse machacado y/o por SNG	No	Sí	–	Sí

ClCr: aclaramiento de creatinina; CHADS<sub>2</sub>: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Previous Stroke; SNG: sonda nasogástrica; TTR: tiempo en rango terapéutico.



**Tabla 6**

Resumen de los resultados de eficacia y seguridad de los subanálisis en mayores de 75 años de los ensayos clínicos aleatorizados en fase III de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Ictus y embolia sistémica, HR (IC del 95%)	Dabigatrán 150 mg: 0,67 (0,49-0,90)	0,80 (0,63-1,02)	0,71 (0,53-0,95)	Edoxabán 60/30 mg: 0,83 (0,67-1,04)
	Dabigatrán 110 mg: 0,88 (0,66-1,17)			Edoxabán 30/15 mg: 1,12 (0,91-1,40)
Hemorragia mayor, HR (IC del 95%)	Dabigatrán 150 mg: 1,18 (0,98-1,42)	1,11 (0,92-1,34)	0,64 (0,52-0,79)	Edoxabán 60/30 mg: 0,83 (0,70-0,99)
	Dabigatrán 110 mg: 1,01 (0,83-1,23)			Edoxabán 30/15 mg: 0,47 (0,38-0,58)
HIC, HR (IC del 95%)	Dabigatrán 150 mg: 0,42 (0,25-0,70)	0,80 (0,50-1,28)	0,34 (0,20-0,57)	Edoxabán 60/30 mg: 0,40 (0,26-0,62)
	Dabigatrán 110 mg: 0,37 (0,21-0,64)			Edoxabán 30/15 mg: 0,31 (0,19-0,49)
Hemorragia gastrointestinal, HR (IC del 95%)	Dabigatrán 150 mg: 1,79 (1,35-2,37)	2,81 frente a 1,66*, p < 0,0002	ND	Edoxabán 60/30 mg: 1,32 (1,01-1,72)
	Dabigatrán 110 mg: 1,39 (1,03-1,98)			Edoxabán 30/15 mg: 0,72 (0,53-0,98)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ND: dato no disponible.

\*Tasa de eventos 100 pacientes/año.

En el estudio ROCKET AF, el rivaroxabán demostró no inferioridad respecto a la warfarina en la prevención de ictus/embolias sistémicas<sup>37</sup>. En mayores de 75 años, la eficacia antitrombótica y el riesgo de hemorragia fueron similares a los de los más jóvenes<sup>149</sup>.

Los pacientes con rivaroxabán presentaron con mayor frecuencia hemorragias gastrointestinales, aunque la mortalidad fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento<sup>150</sup>.

El estudio ARISTOTLE comparó la eficacia y seguridad de la warfarina frente al apixabán. Apixabán se asoció a un riesgo significativamente menor de ictus/embolias sistémicas, mortalidad por cualquier causa, riesgo de hemorragia mayor e HIC en comparación con warfarina<sup>38</sup>. Estos resultados fueron consistentes, independientemente de la edad, y el beneficio neto fue superior en pacientes de mayor edad, incluso en ≥ 80 años<sup>151</sup>.

Finalmente, el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 comparó edoxabán con warfarina a dosis de 60 y 30 mg/día, que se redujeron a la mitad si los pacientes cumplían alguno de los siguientes criterios: ClCr, 30-50 ml/min; peso ≤ 60 kg, o uso concomitante de ketoconazol, eritromicina, ciclosporina o dronedarona<sup>39</sup>.

En mayores de 75 años, ambas dosis mostraron un riesgo similar de ictus/embolias sistémicas frente a warfarina, menor riesgo de hemorragia mayor y de HIC, y la reducción asociada a la dosis baja fue superior. La eficacia y seguridad del edoxabán fue consistente, independientemente de la reducción de dosis y edad de los pacientes.

Debido al mayor riesgo embólico y particularmente hemorrágico de los pacientes ancianos frente a los más jóvenes, el BCN y la reducción absoluta del riesgo de eventos, frente a warfarina, fueron mayores en los ancianos. Estos resultados se confirmaron en los subgrupos de mayores de 80 (17%) y 85 (4,3%) años<sup>152</sup>.

A pesar de las diferencias en el diseño y características de los pacientes de los distintos estudios, de forma global puede decirse que los ACOD son, al menos, tan eficaces en la prevención de ictus/embo-

lias sistémicas como warfarina en ancianos con FANV. Las dosis bajas de dabigatrán y edoxabán son menos eficaces que warfarina para la prevención de ictus isquémico, que se compensa con una mayor reducción del riesgo de ictus hemorrágico. El uso de ACOD se asocia a una disminución significativa de HIC, mientras que el riesgo de hemorragia mayor es similar al de warfarina, salvo en el caso de apixabán y edoxabán, con los que el riesgo es menor<sup>153-155</sup>.

#### Anticoagulantes de acción directa y fragilidad

Los pacientes frágiles con FANV reciben con menor frecuencia un tratamiento anticoagulante adecuado, pero presentan un mayor riesgo embólico y mortalidad<sup>156-158</sup>.

Los datos sobre la eficacia de los ACOD en estas condiciones son aún escasos y controvertidos, dada la exclusión sistemática de los pacientes con peor situación funcional y cognitiva de los ensayos clínicos aleatorizados<sup>159,160</sup>.

Múltiples estudios de vida real publicados, a pesar de sus limitaciones, confirman la eficacia de los ACOD en la prevención del ictus y la HIC en ancianos frágiles. Sin embargo, la evidencia respecto a las hemorragias extracraneales es heterogénea entre los distintos fármacos, con un aparente mejor perfil de seguridad de apixabán y las dosis bajas de dabigatrán y edoxabán<sup>161,162</sup>.

#### Manejo práctico del uso de la anticoagulación oral en los pacientes ancianos y frágiles

Salvo en escenarios muy concretos como la FA valvular, la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (ClCr < 15-30 ml/min) o la hemodiálisis y, posiblemente, aquellos pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva (sobre todo recidivante y baja), en los que los AVK siguen siendo de elección, los ACOD son la alternativa más favorable en la mayoría de los pacientes añosos con FANV.

Las recomendaciones actuales sugieren una evaluación multidimensional del riesgo embólico y hemorrágico, asociada a una valoración geriátrica integral, para la adecuación de la estrategia antitrombótica a la situación clínica y expectativas vitales de cada paciente<sup>158,163-165</sup>.

Para ello, varios factores deben tenerse en consideración:

**Comorbilidades y antecedentes médicos.** En pacientes con antecedentes previos de hemorragia gastrointestinal debería considerarse, en primer lugar, el uso de AVK o ACOD de bajo riesgo, como apixabán, y dosis baja de edoxabán, y evitar el uso de dabigatrán y rivaroxabán<sup>159,166,167</sup>. Debe evitarse el uso concurrente de fármacos gastroerosivos<sup>3,164</sup>.

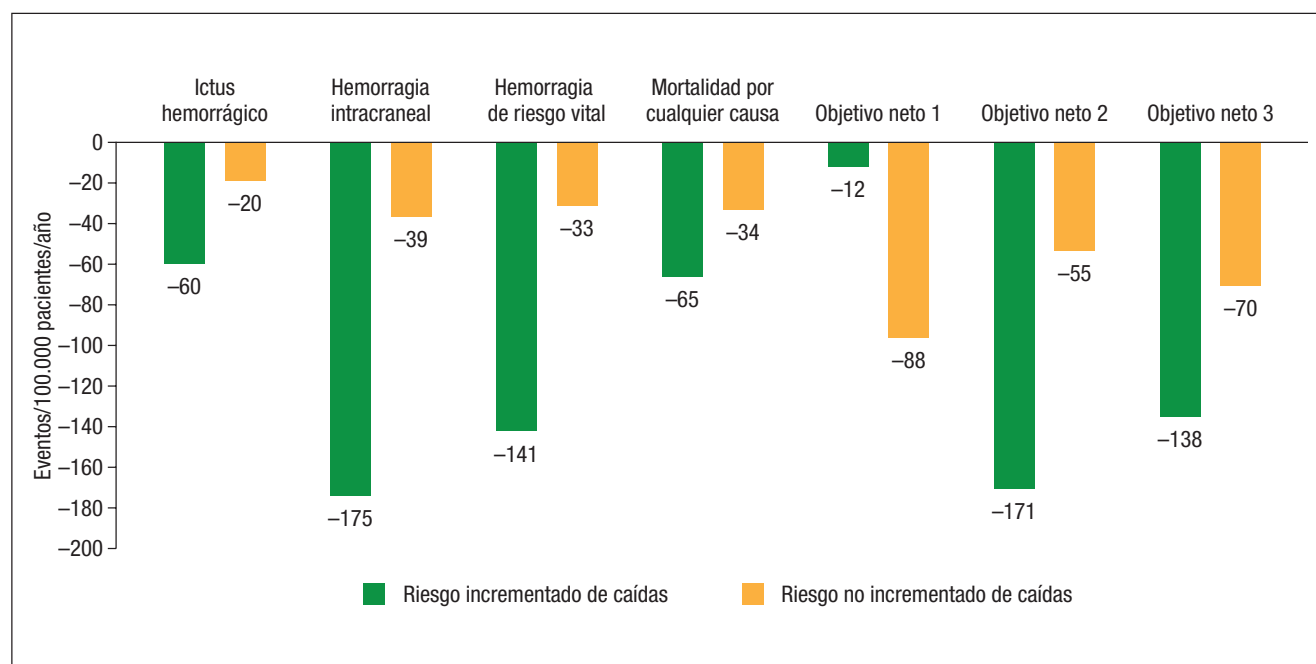
En pacientes de alto riesgo hemorrágico deben corregirse los factores modificables: consumo de antiinflamatorios no esteroideos y alcohol o la hipertensión mal controlada<sup>3,169</sup>.

En estos pacientes, el apixabán y el edoxabán parecen ofrecer el mejor balance beneficio/riesgo<sup>153-155</sup>.

**Función renal.** Los subanálisis con ACOD en pacientes con ERC mostraron que su eficacia fue no inferior a warfarina en todos ellos. La seguridad también fue similar y apixabán (2,5 mg/12 h) fue significativamente más seguro<sup>41,168</sup>.

A pesar de que en la ficha técnica se permite el uso de ACOD desde ClCr > 15 ml/min en el caso de los anti-Xa y 30 ml/min para dabigatrán, las últimas guías recomiendan evitar su uso en ClCr < 25-30 ml/min<sup>3</sup>.

Los pacientes ancianos y frágiles tienen mayor probabilidad de sufrir deterioro de la función renal en el contexto de enfermedades agudas, por lo que su vigilancia es fundamental. Esta se debe evaluar antes del comienzo del tratamiento con ACOD y, posteriormente, al menos una vez al año, o con mayor frecuencia en los pacientes frágiles o con ERC (al menos cada 6 meses o siempre que se sospeche un deterioro agudo)<sup>3,164,169</sup>.



**Figura 2.** Edoxabán (dosis alta) comparado con warfarina en pacientes con y sin riesgo incrementado de caídas. Reducción de riesgo absoluto. Hemorragia de riesgo vital: hemorragia intracraneal o hemorragia asociada con compromiso hemodinámico que requiere intervención. Objetivo clínico neto 1: muerte/ictus/embolia sistémica/hemorragia mayor. Objetivo clínico neto 2: muerte o ictus incapacitante o hemorragia de riesgo vital. Objetivo clínico neto 3: muerte o ictus o embolia sistémica o hemorragia de riesgo vital. Modificada de referencia 174.

**Riesgo de caídas.** La predisposición a las caídas en pacientes anticoagulados se ha relacionado con un mayor riesgo de HIC y mortalidad<sup>170</sup>. Sin embargo, esta asociación es controvertida<sup>171,172</sup>. Modelos matemáticos sugieren que los pacientes con alto riesgo trombótico tendrían que caerse más de 295 veces al año para que el riesgo de HIC excediese el riesgo de ictus isquémico, cuando la media de caídas en ancianos es de 1,8 al año<sup>173</sup>. De forma consecuente, el riesgo de caídas no debe considerarse una contraindicación absoluta para la ACO<sup>3,163-165</sup>.

En los pacientes en riesgo deben evaluarse pormenorizadamente los factores predisponentes y corregir los modificables (alteraciones visuales, ortostatismo, hipoglucemias, etc.).

Dada la reducción de la HIC con los ACOD respecto a warfarina, su uso estaría recomendado en esta población<sup>3,163-165</sup>.

El estudio ENGAGE AF-TIMI fue el único con un análisis preespecificado de pacientes con riesgo elevado de caídas. A pesar de un mayor riesgo absoluto de complicaciones hemorrágicas y mortalidad, edoxabán mostró similar eficacia y seguridad en comparación con warfarina en los pacientes con riesgo de caídas respecto a los pacientes sin riesgo, de forma que la reducción absoluta del riesgo fue mayor en los primeros<sup>174</sup> (fig. 2).

**Deterioro cognitivo.** Para la prescripción de tratamiento anticoagulante en pacientes con deterioro cognitivo y FA deben valorarse factores como el estadio de la demencia, la calidad de vida, presencia o no de cuidador y la esperanza de vida en años sin discapacidad. Esta decisión se debe reevaluar periódicamente. Solo en fases muy avanzadas debería considerarse evitar o retirar la anticoagulación, previa información del cuidador principal<sup>175,176</sup>.

**Dosificación.** Los ancianos reciben con frecuencia dosis bajas de ACOD, que en ocasiones son prescripciones inapropiadas, lo que ocasiona una infradosificación que podría comprometer su eficacia<sup>177,178</sup>. El ajuste de dosis de los ACOD debe realizarse según ficha técnica (fig. 1).

**Monitorización y adherencia.** La evaluación de la adherencia es necesaria a la hora de la elección del tratamiento anticoagulante. Se deben considerar las preferencias del paciente y plantear posologías de monodosis diaria para favorecerla y/o reducir la polifarmacia<sup>179</sup>. En caso de que no se pueda asegurar una adherencia adecuada, la ACO se debería evitar<sup>3,164</sup>.

## Conclusiones

La prescripción del tratamiento anticoagulante en ancianos frágiles con FANV es una cuestión compleja que se debe individualizar.

Es necesario poner en consideración, más allá de las escalas de riesgo embólico/hemorrágico, factores como la comorbilidad, el estado funcional y cognitivo, las preferencias del paciente y sus expectativas vitales a través de la incorporación de una evaluación geriátrica integral de forma rutinaria en la práctica clínica diaria.

La decisión final se debe consensuar con el paciente y/o cuidadores a cargo, tras discutir los posibles riesgos y beneficios, así como reevaluarse periódicamente para que el balance sea siempre el más favorable.

## Conflicto de intereses

Carmen Suárez Fernández declara haber recibido pagos por ponencias de Bayer, Daiichi-Sankyo, BMS-Pfizer y Boehringer Ingelheim.

El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3S1):A7-8.
2. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4482.

3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
4. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindle RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1162-9.
5. Chunduri S, Folstad JE, Vachharajani TJ. Antithrombotic therapy in end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2017;21:453-71.
6. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-94.
7. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821-30.
8. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation. A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961-70.
9. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24-36.
10. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572-86.
11. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127:224-32.
12. Black-Maier E, Piccini JP. Oral anticoagulation in end-stage renal disease and atrial fibrillation: is it time to just say no to drugs? *Heart*. 2017;103:807-8.
13. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2223-33.
14. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77:1098-106.
15. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2662-8.
16. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius AC, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129:1196-203.
17. Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:491-8.
18. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35.
19. Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471-82.
20. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:677-88.
21. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2016;149:951-9.
22. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016;17:157.
23. Li J, Wang L, Hu J, Xu G. Warfarin use and the risk of stroke and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:706-13.
24. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Dandecha P, Noppakun K, Phrommintikul A. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3:e000441.
25. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2017;184:37-46.
26. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33:737-46.
27. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2888-99.
28. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:433-40.
29. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:912-21.
30. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170:141-8.
31. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017;103:818-26.
32. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Årnlöv J, Qureshi AR, Bárányi P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
33. Poterucha TJ, Goldhaber SZ. Warfarin and Vascular Calcification. *Am J Med*. 2016;129:635.e1-4.
34. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gorman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:133-46.
35. Yoon CY, Noh J, Jhee JH, Chang TI, Kang EW, Kee YK, et al. Warfarin use in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: A Nationwide Population-Based Study. *Stroke*. 2017;48:2472-9.
36. Kai B, Bogorad Y, Nguyen LN, Yang SJ, Chen W, Spencer HT, et al. Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14:645-51.
37. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
38. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
39. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
41. Del-Carpio Muñoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:69-75.
42. Bai Y, Chen H, Yang Y, Li L, Liu XY, Shi XB, et al. Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and non-end-stage chronic kidney disease: Meta-analysis and systematic review. *Thromb Res*. 2016;137:46-52.
43. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:418-29.
44. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major bleeding and hemorrhagic stroke with direct oral anticoagulants in patients with renal failure. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Chest*. 2016;149:1516-24.
45. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:162-9.
46. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:1121-6.
47. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80:181-9.
48. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin. Insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134:37-47.
49. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: Insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:451-60.
50. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: An analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2481-93.
51. Chan YH, Yeh YH, See LC, Wang CL, Chang SH, Lee HF, et al. Acute kidney injury in asians with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2272-83.
52. Wang X, Tirucheraï G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:628-36.
53. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2241-8.
54. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy*. 2017;37:412-9.
55. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:91-8.
56. Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2016;43:229-36.

57. Parasmampuria DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost*. 2015;113:719-27.
58. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J*. 2015;79:1486-95.
59. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131:972-9.
60. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:e199-267.
61. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-507.
62. Ficha técnica de Eliquis. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
63. Ficha técnica de Lixiana. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx\\_132091\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_es.pdf)
64. Ficha técnica de Xarelto. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
65. Ficha técnica de Pradaxa. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
66. Ficha técnica de Sintrom. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/25670/FT\\_25670.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/25670/FT_25670.pdf)
67. Ficha técnica de Aldocumar. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63063/63063\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63063/63063_ft.pdf)
68. Piccini JP, Sievert H, Patel MR. Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patient selection. *Eur Heart J*. 2017;38:869-76.
69. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
70. Sánchez Fuentes D, Budiño Sánchez MA, López Sánchez MP. Uso de la anticoagulación oral en el paciente sometido a un procedimiento invasivo. *Rev Clin Esp*. 2017;217:103-7.
71. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*. 2005;143:241-50.
72. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74.
73. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:789-97.
74. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-9.
75. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilari R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
76. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
77. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
78. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
79. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
80. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
81. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30.
82. Authors/Task Force, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
83. Krantz MJ, Kaul S. The ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial and the burden of missing data: (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome ACS 2-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:777-81.
84. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med*. 1956;254:727-32.
85. Reynolds MR. Cardioversion with novel oral anticoagulants: reconfirming a 50-year-old standard. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1088-9.
86. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation*. 1995;92:160-3.
87. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411-20.
88. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med*. 1993;328:750-5.
89. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Cherrick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-6.
90. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1998-2006.
91. Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rationale and design of the X-VERT trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *Am Heart J*. 2014;167:646-52.
92. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation: Insights From the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1082-7.
93. Plitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, Nordio F, Peterson N, Giugliano RP, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol*. 2016;39:345-6.
94. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b study. *ENSURE AF. Lancet*. 2016;388:1995-2003.
95. Renda G, Ricci F, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for cardioversion in atrial fibrillation: An updated Meta-analysis. *Am J Med*. 2017;130:457-61.
96. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:50.e1-84.
97. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Lesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32-8.
98. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez J, Al-Ahmad A, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:302-11.
99. Di Biase, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:2638-44.
100. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376:1627-36.
101. Cappato R, Marchlinski F, Hohnloser SH, Naccarelli G, Xiang J, Wiber D, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation of non-valvular atrial fibrillation. *European Heart J*. 2015;36:1805-11.
102. Vamos M, Cappato R, Marchlinski FE, Natale A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016;18:1787-94.
103. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134:589-98.
104. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3377-85.
105. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanaf F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2015;132:624-32.
106. De Caterina R, Renda G, Carnicelli A, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1372-82.
107. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease Other Than Significant Mitral Stenosis and Mechanical Valves. A Meta-Analysis. *Circulation*. 2017;135:714-16.
108. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1363-71.
109. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91.



110. Cheng TO. Reduced risk for thromboembolism in atrial fibrillation and mitral regurgitation. *Am Heart J*. 1999;138:998-9.
111. Kamath S, Lip GY. Mitral regurgitation and atrial fibrillation: milder the disease, higher the risk? *Int J Cardiol*. 2000;72:235-7.
112. Nakagami H, Yamamoto K, Ikeda U, Mitsuhashi T, Goto T, Shimada K. Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998;136:528-32.
113. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
114. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014;35:3328-35.
115. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):593S-629S.
116. Di Biase L. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Lesions. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002776.
117. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-41.
118. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438-88. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2489.
119. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):e576S-600S.
120. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-14.
121. Di Biase L, Trivedi C, Mohanty P, Mohanty S, Gianni C, Bai R, et al. Periprocedural and long term safety and feasibility of treatment with novel oral anticoagulants in patients with biological valve and atrial fibrillation [P-255]. American College of Cardiology 64th Annual Scientific Session. San Diego, CA; March 14-16, 2015.
- 121bis. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M, et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135:1273-5.
122. Gómez-Doblas JJ, Muñoz L, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al; OFRECE study collaborators. Prevalencia de la fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
123. López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231-7.
124. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:1115-9.
125. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-6.
126. Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, et al; en representación de los investigadores del estudio NONAVASC. Características y tratamiento antitrombótico de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular hospitalizados en medicina interna. Registro NONAVASC. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:204-10.
127. Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, Cantero Hinojo J, Suriñach JM, Acosta Bilbao F, et al. Adherence to recommendations of the Therapeutic Positioning Report about treatment with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. The ESPARTA study. *Med Clin (Barc)*. 2017. doi: 10.1016/j.medcli.2017.07.025. [Epub ahead of print].
128. Abizanda Soler P. Actualización en fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:106-10.
129. Martínez-Reig M, Flores Ruano T, Fernández Sánchez M, Noguerón García A, Romero Rizo L, Abizanda Soler P. Fragilidad como predictor de mortalidad, discapacidad incidente y hospitalización a largo plazo en ancianos españoles. Estudio FRADEA. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:254-9.
130. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing*. 1997;26:315-8.
131. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56.
132. Contreras Murruaga MDM, Vivancos J, Reig G, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, et al. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation. *J Comp Eff Res*. 2017;6:303-12.
133. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40:675-83.
134. Wolff A, Shantsila E, Lip GY, Lane DA. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: insights from a population-based study in general practice. *Age Ageing*. 2015;44:874-8.
135. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186.
136. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
137. Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:47-53.
138. Ben Freedman S, Gersh BJ, Lip GY. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:653-6.
139. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
140. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297-305.
141. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehojff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-49.
142. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029-37.
143. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Quejier A, Muñoz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of Anticoagulation with Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38:357-64.
144. Anguita M, Bertomeu V, Quejier A; en representación de los investigadores del estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.
145. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2003;1:82-9.
146. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial haemorrhages. *Am J Med*. 2007;120:700-5.
147. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
148. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
149. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138-46.
150. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2271-81.
151. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, García D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1864-72.
152. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients with Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am Heart Assoc*. 2016;5(5).
153. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:857-64.
154. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14356.
155. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015;132:194-204.
156. Bo M, Sciarrillo I, Maggiani G, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17:416-23.
157. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009;38:156-62.
158. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians with Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol*. 2016;32:169-76.

159. Stöllerberger C, Finsterer J. Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging*. 2013;30:949-58.
160. Ho P, Brooy BL, Hayes L, Lim WK. Direct oral anticoagulants in frail older adults: a geriatric perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:389-94.
161. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
162. Lip GY, Mitchell SA, Liu X, Liu LZ, Phatak H, Kachroo S, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol*. 2016;204:88-94.
163. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:358-64.
164. Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:143.
165. Bo M, Grisoglio E, Brunetti E, Falcone Y, Marchionni N. Oral anticoagulant therapy for older patients with atrial fibrillation: a review of current evidence. *Eur J Intern Med*. 2017;41:18-27.
166. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017;152:1014-22.e1.
167. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1674-83.e3.
168. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S71-8.
169. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38:2137-49.
170. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005;118:612-7.
171. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J*. 2011;161:241-6.
172. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012;125:773-8.
173. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159:677-85.
174. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1169-78.
175. Formiga F, Fort I, Reig L, Robles MJ, Espinosa MC, Rodríguez D. Atrial fibrillation in elderly patients with dementia. *Gerontology*. 2009;55:202-4.
176. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):338-46.
177. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-604.
178. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510.
179. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675-90.



## EDITORIAL

# El reto del tratamiento antitrombótico en ancianos con fibrilación auricular. ¿Justifica la edad la estrategia antitrombótica en ancianos con fibrilación auricular?

The challenge of antithrombotic treatment prescription in older adults with atrial fibrillation. Does age justify the anti-thrombotic strategy in elderly patients with atrial fibrillation?

Carmen Suárez-Fernández\* y Alejandra Gullón

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en nuestro medio. Su prevalencia aumenta con la edad y llega a alcanzar un 18% en los españoles mayores de 80 años<sup>1</sup> y un 31% en los hospitalizados en Medicina Interna y Geriatria<sup>2</sup>. El envejecimiento progresivo de la población, debido al aumento de la esperanza de vida, la convierte en un desafío sanitario para los próximos años.

Su importancia radica en la morbilidad que conlleva, derivada del riesgo tromboembólico, de las complicaciones cardiovasculares y del deterioro cognitivo. En particular, el riesgo de ictus isquémico aumenta entre 3 y 5 veces en los mayores de 80 años con FA, siendo esta arritmia responsable del 50% de los ictus de origen cardioembólico y del 20% de todos los ictus<sup>3</sup>. Así mismo, los ictus secundarios a la FA son más graves, discapacitantes y mortales<sup>4</sup>.

Por todo ello, la correcta elección de la estrategia antitrombótica es esencial. Esta decisión no siempre es sencilla, y mucho menos en la población anciana que actualmente atendemos.

Recientemente se ha descrito el perfil del anciano con FA atendido en servicios españoles de Medicina Interna, con una edad media de 84 años, una alta prevalencia de comorbilidades y fragilidad, y, de forma secundaria, un muy alto riesgo trombótico<sup>5-7</sup>.

Los mismos factores que favorecen el riesgo trombótico aumentan el riesgo de hemorragia, y la edad es el principal determinante para ambos<sup>8</sup>. Sin embargo, en los ancianos conviene resaltar que, a pesar de que ambos riesgos están incrementados, generalmente el riesgo de ictus supera al de sangrado<sup>5,6</sup>. Es por ello, entre otros determinantes, por lo que el tratamiento anticoagulante se ha demostrado particularmente eficaz en los ancianos con FA. Su mayor riesgo absoluto conlleva un mayor beneficio neto, a cualquier nivel de riesgo hemorrágico<sup>9</sup>, independientemente de la edad, siendo extensible incluso a los mayores de 90 años<sup>10</sup>.

A pesar de esta evidencia, el uso de anticoagulantes orales en los ancianos con FA para prevenir ictus y otras embolias sistémicas es inferior al indicado. Las principales razones identificadas para su infratilización son la edad, la elevada percepción por parte de los médicos del riesgo hemorrágico, las caídas y las dudas respecto a su eficacia en esta población<sup>1,12</sup>.

En estos escenarios, que no contraindican la anticoagulación *per se*<sup>13</sup>, no es infrecuente que se utilice la antiagregación como estrategia terapéutica, a pesar de su menor eficacia para reducir ictus y similar riesgo de hemorragia frente a los antivitamina K, tal como demostró el estudio BAFTA<sup>14</sup>, o frente a apixabán en el estudio AVERROES<sup>15</sup>.

Con base en estas evidencias demostradas en ensayos clínicos, las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de antiagregantes como alternativa a los anticoagulantes orales en ancianos<sup>16</sup>. A pesar de ello, en la práctica clínica diaria, el uso de antiagregantes como único tratamiento antitrombótico en este grupo etario sigue siendo muy frecuente, alcanzando un 18% en pacientes hospitalizados en servicios de Medicina Interna en España<sup>5</sup> y un 19,3% en Atención Primaria<sup>17</sup>. La justificación de estas cifras reside fundamentalmente en una percepción errónea por parte de los clínicos de un menor riesgo hemorrágico asociado a los antiagregantes<sup>18</sup>.

La dificultad en la toma de decisiones respecto al tratamiento antitrombótico en ancianos con FA está condicionada, entre otros, por la necesidad de considerar todos los posibles factores, ligados a la edad, que pueden modificar la evolución, como son la insuficiencia renal, los antecedentes de sangrado, la funcionalidad o la fragilidad, de modo que el tratamiento anticoagulante se adecúe a dichas características de forma individualizada.

En este número se publica una interesante revisión sobre la anticoagulación en población anciana con FA no valvular, prestando particular atención al papel de los anticoagulantes de acción directa. La introducción en el mercado, hace más de 10 años, de los previamente llamados «nuevos anticoagulantes orales», actualmente conocidos como «anticoagulantes orales de acción

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csuarezf@salud.madrid.org (C. Suárez-Fernández).

directa», ha abierto una nueva oportunidad terapéutica para estos pacientes, dada su mayor seguridad y facilidad de uso (posologías más sencillas a dosis fijas, menor número de interacciones, ausencia de necesidad de monitorización de niveles en sangre, etc.).

En los subanálisis de sujetos de más de 75 años incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados frente a antivitamina K de los anticoagulantes orales de acción directa, estos demostraron ser tan efectivos, o incluso superiores, a la warfarina, con un mejor perfil de seguridad, fundamentalmente determinado por la menor incidencia de hemorragias mayores y particularmente de hemorragias intracraneales, la complicación más temida del tratamiento anticoagulante por su alta mortalidad<sup>19–21</sup>.

La incidencia de hemorragias intracraneales aumenta en los ancianos, entre otros aspectos, por los cambios y las complicaciones en los pequeños vasos cerebrales asociados a la edad, como los microinfartos, las microhemorragias, la leucoaraiosis o el depósito de placas de amiloide<sup>22,23</sup>.

La decisión sobre la indicación, el mantenimiento en el tiempo y el tipo de tratamiento anticoagulante debe ser valorada de forma individual y cuidada en todo paciente, y de una forma particularmente encarecida en el anciano, en el que factores como las comorbilidades, la esperanza de vida, la funcionalidad y las preferencias personales deben ser tenidas en cuenta y reevaluadas de forma periódica, tanto más frecuentemente cuanto mayor sea la edad o más evolucionada su enfermedad. Tal como recomiendan los autores, en todo anciano debe plantearse, antes de iniciar la anticoagulación oral, la realización de una valoración geriátrica integral, que evalúe los riesgos y los beneficios de esta terapia con base en factores como el riesgo de ictus, el estado cognitivo, el grado de dependencia y el riesgo de caídas, la polifarmacia, la valoración nutricional y las expectativas de vida.

Un aspecto de gran complejidad en la toma de decisiones en el anciano anticoagulado con FA es la retirada del tratamiento en un momento determinado de la evolución. Los autores proponen un instrumento innovador, cuya utilidad y validez deberán ser evaluadas en la práctica clínica, dado que, por el momento, no disponemos de instrumentos validados para la evaluación de la terminalidad aplicados de forma específica a la anticoagulación.

Estas consideraciones son de interés para todo aquel profesional implicado en el inicio, el mantenimiento o la retirada de la anticoagulación en los sujetos ancianos, cuyo perfil de fragilidad, multimorbilidad, polifarmacia e incluso, con frecuencia, de terminalidad, exige un proceso de decisión más elaborado y claramente diferenciado del adulto de edad media o más joven.

A pesar de que el manejo del tratamiento anticoagulante en el anciano sea complejo y requiera una mayor dedicación a su seguimiento y cuidado, no debemos privar a estos pacientes de una estrategia terapéutica que indudablemente aporta valor y que va a condicionar tanto su calidad como su «cantidad» de vida.

## Bibliografía

- Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–69.
- López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231–7.
- Marini C, de Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:1115–9.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27:1760–4.
- Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, et al., en representación de los investigadores del estudio NONAVASC. Características y tratamiento antitrombótico de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular hospitalizados en Medicina Interna. Registro NONAVASC. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:204–10.
- Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, Cantero Hinojo J, Suriñach JM, Acosta de Bilbao F, et al. Seguimiento de las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico sobre el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes ancianos con fibrilación auricular. Estudio ESPARTA. *Med Clin (Barc)*. 2017;151:8–15.
- Contreras Muruaga MDM, Vivancos J, Reig G, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, et al. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Comp Eff Res*. 2017;6:303–12.
- Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: The atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410–6.
- Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoj O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739–49.
- Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation - A nationwide cohort study. *Circulation*. 2018; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658> [Epub ahead of print].
- Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: A systematic review. *Age Ageing*. 2011;40:675–83.
- Wolff A, Shantsila E, Lip GY, Lane DA. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: Insights from a population-based study in general practice. *Age Ageing*. 2015;44:874–8.
- Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: A practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:143.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al., BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493–503.
- Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: A subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing*. 2016;45:77–83, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afv156>.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609–78.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:47–53.
- Ben Freedman S, Gersh BJ, Lip GY. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:653–6.
- Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:857–64.
- Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: Systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14356.
- Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015;132:194–204.
- Viswanathan A, Chabriet H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke*. 2006;37:550–5.
- Folsom AR, Yatsuya H, Mosley TH Jr, Psaty BM, Longstreth WT Jr. Risk of intraparenchymal hemorrhage with magnetic resonance imaging-defined leukoaraiosis and brain infarcts. *Ann Neurol*. 2012;71:552–9.

## **ANEXO 6. LISTADO DE INVESTIGADORES COLABORADORES DEL REGISTRO NONAVASC**

M. Camafort Babkowski, E. Rovira Daudí, E. Jarauta Simón, I. García Polo, J.C. Arévalo Lorigo, J. Portillo Sánchez, I. Martínez Moreno, C. de la Guerra Acebal, C. Argüello Martín, Sl. Aranda Sánchez, I. Novo Veleiro, M. Pena Seijo, F. Salgado Ordoñez, J.A. Vargas Hitos, J. González Moraleja, NR. Tobares Carrasco, P. Freixas Descarrega, I. Campodarve Botet, C. Fernández Capitán, LM. Palomar Rodríguez, AB. Gómez Belda, D. Chivite Guillén, M.A. Rico Corral, JL. Hernández Hernández, E. Coloma Bazán, X. Sobrino Martínez, J. Grandes Ibáñez, M. Martín Millán, R. Cuenca Acevedo, JB. Pérez Lorenz, A. de la Peña Fernández, G. López Castellanos, E. Montero Hernández, E. Calderón Sandubete, C. Lahoz Rallo, A. de los Santos Moreno, J.A. Martínez Muradas, J. Alfonso Megido, J.I. Cuende Melero, R. Cotos Cancas, JJ. Tamarit García, F. Bonilla Rovira, A. Epalza Bueno, M. Morales Conejo, L. Manzano Espinosa, S. Freire Castro, A. Rodríguez González, M. Menduiña Guillén, A. López Suárez, JF. Sánchez Muñoz-Torrero, M.D. Martín Escalante, JA. Ortiz Minuesa, J.C. Martínez-Acitores, M.B. Alonso Ortiz, D. Filella Agulló, H. Ágreda López, M. Romero Jiménez, ME. Fernández Pérez, J.L. Díaz Díaz, C. Pérez Bocanegra, R. Martínez Fernández, J.A. Nieto Rodríguez, J. Masferrer Serra, L. Mérida Rodrigo, J.M. Varela Aguilar, A. Mujal Martínez, L. Castilla Guerra, P. Castellanos Llauger, G. Tiberio López, E. Guevara Sierra y J. Fernández Pardo.